

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Teclistamab (Tecvayli®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	17
Abkürzungsverzeichnis	42
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	50
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	51
4.1.1 Fragestellung.....	51
4.1.2 Datenquellen.....	52
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien	52
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen.....	52
4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen.....	53
4.1.5.1 Mortalität.....	53
4.1.5.2 Morbidität.....	53
4.1.5.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	56
4.1.5.4 Verträglichkeit	57
4.1.5.5 Subgruppenanalysen.....	62
4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen	62
4.2 Methodik.....	67
4.2.1 Fragestellung.....	67
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	69
4.2.3 Informationsbeschaffung	74
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	74
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	74
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	75
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	77
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	78
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	79
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	81
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	81
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	82
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	82
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validierung und Operationalisierung der erhobenen Endpunkte	84
4.2.5.2.2.1 Mortalität.....	85
4.2.5.2.2.2 Morbidität.....	86
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	95
4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit	96
4.2.5.2.3 Analyse-Populationen	98
4.2.5.2.4 Erläuterung der verwendeten statistischen Methoden.....	99
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	100
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	101

4.2.5.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	102
4.2.5.5.1	Übersicht über die Subgruppen	103
4.2.5.5.2	Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen.....	105
4.2.5.5.3	Methodik der Subgruppenanalysen	105
4.2.5.6	Indirekte Vergleiche	105
4.3	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	108
4.3.1	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	108
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	110
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	113
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	113
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	115
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	117
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	118
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	118
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	123
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	125
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	125
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	125
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	125
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	126
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	126
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	126
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	128
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	128
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	128
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	129
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	129
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	130
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	130
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	132
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	132
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	132
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	132
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	133

4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	133
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	137
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	138
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	140
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	140
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	166
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	167
4.3.2.3.3.1	Endpunkte – weitere Untersuchungen.....	168
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	545
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	558
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	559
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	559
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	559
4.4.2.1	Mortalität.....	560
4.4.2.2	Morbidität.....	560
4.4.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	564
4.4.2.4	Verträglichkeit	564
4.4.2.5	Subgruppenanalysen.....	569
4.4.2.6	Gesamtschau	570
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	574
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	574
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	574
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	575
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	575
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	575
4.6	Referenzliste	576
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....		585
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		590
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		594
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)		595
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		609
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....		644
Anhang 4-G : Kaplan-Meier-Kurven der SOC und PT der Studie MajesTEC-1		669
Anhang 4-H : Subgruppenanalysen der Studie MajesTEC-1 – Tabellarische Darstellung		774

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Studienergebnisse der Studie MajesTEC-1 zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens.....	63
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-3: Analyse Populationen der Studie MajesTEC-1	99
Tabelle 4-4: Subgruppen für die Studie MajesTEC1.....	103
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	121
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-18: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	124
Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	124
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	126
Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	126

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	127
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	127
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	127
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	129
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	130
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	130
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	131
Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-33: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien –weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen.....	146
Tabelle 4-37: Angaben zum Studienverlauf – weitere Untersuchungen – MajesTEC-1	156
Tabelle 4-38: Datenschnitte der Studie MajesTEC-1	163
Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen....	167
Tabelle 4-41: Operationalisierung von <i>Gesamtüberleben</i>	168
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Gesamtüberleben</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-43: Ergebnisse für <i>Gesamtüberleben</i> – <i>RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen	170
Tabelle 4-44: Ergebnisse für <i>Gesamtüberleben</i> – <i>RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen.....	171

Tabelle 4-45: Operationalisierung von <i>Progressionsfreies Überleben</i>	173
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Progressionsfreies Überleben</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-47: Ergebnisse für <i>Progressionsfreies Überleben – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-48: Ergebnisse für <i>Progressionsfreies Überleben – RP2D BCMA vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-49: Operationalisierung von <i>Ansprechen</i>	177
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Ansprechen</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-51: Ergebnisse für <i>Ansprechen – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Tabelle 4-52: Ergebnisse für <i>Ansprechen – RP2D BCMA vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-53: Operationalisierung von <i>Zeit bis zum Ansprechen</i>	183
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Zeit bis zum Ansprechen</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-55: Ergebnisse für <i>Zeit bis zum Ansprechen – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-56: Ergebnisse für <i>Zeit bis zum Ansprechen – RP2D BCMA vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-57: Operationalisierung von <i>Dauer des Ansprechens</i>	190
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Dauer des Ansprechens</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-59: Ergebnisse für <i>Dauer des Ansprechens – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-60: Ergebnisse für <i>Dauer des Ansprechens – RP2D BCMA vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i>	195
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-63: Ergebnisse für <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Tabelle 4-64: Ergebnisse für <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D BCMA vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198
Tabelle 4-65: Operationalisierung von <i>MRD-Negativitätsrate</i>	200
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>MRD-Negativitätsrate</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-67: Ergebnisse für <i>MRD-Negativitätsrate – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202

Tabelle 4-68: Ergebnisse für <i>MRD-Negativitätsrate – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <i>EQ-5D VAS</i>	204
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EQ-5D VAS</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-71: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L nach Erhebungszeitpunkt, Studie Majes TEC-1	207
Tabelle 4-72: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Morbidität – <i>EQ-5D VAS – Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Morbidität – <i>EQ-5D VAS – Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Tabelle 4-75: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	216
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Morbidität – <i>EQ-5D VAS – Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	217
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Morbidität – <i>EQ-5D VAS – Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	219
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</i>	222
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	224
Tabelle 4-80: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt, Studie Majes TEC-1	226
Tabelle 4-81: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Fatigue – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	229
Tabelle 4-82: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230
Tabelle 4-83: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Schmerz – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	232
Tabelle 4-84: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	233

Tabelle 4-85: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Insomnie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	235
Tabelle 4-86: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	236
Tabelle 4-87: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Obstipation – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	238
Tabelle 4-88: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	239
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	241
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	253
Tabelle 4-91: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Fatigue – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	265
Tabelle 4-92: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	266
Tabelle 4-93: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Schmerz – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	268
Tabelle 4-94: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	269
Tabelle 4-95: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Insomnie – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	271
Tabelle 4-96: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	272
Tabelle 4-97: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Obstipation – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	274
Tabelle 4-98: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	275
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	277
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	289

Tabelle 4-101: Operationalisierung von <i>PGI-S</i> – weitere Untersuchungen.....	301
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>PGI-S</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	302
Tabelle 4-103: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>PGI-S</i> nach Erhebungszeitpunkt, Studie MajesTEC-1	304
Tabelle 4-104: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>PGI-S – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	307
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Morbidität – <i>PGI-S – Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	308
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Morbidität – <i>PGI-S – Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	310
Tabelle 4-107: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>PGI-S – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	313
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Morbidität – <i>PGI-S – Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	314
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Morbidität – <i>PGI-S – Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	316
Tabelle 4-110: Operationalisierung von <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	319
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	321
Tabelle 4-112: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	324
Tabelle 4-113: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	325
Tabelle 4-114: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	327
Tabelle 4-115: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	328
Tabelle 4-116: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	330

Tabelle 4-117: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	331
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	333
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	341
Tabelle 4-120: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	350
Tabelle 4-121: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	352
Tabelle 4-122: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	354
Tabelle 4-123: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	355
Tabelle 4-124: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	357
Tabelle 4-125: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	358
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	360
Tabelle 4-127: Ergebnisse für Morbidität – <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	368
Tabelle 4-128: Operationalisierung von <i>Unerwünschte Ereignisse</i>	378
Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	381
Tabelle 4-130: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	383
Tabelle 4-131: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	386

Tabelle 4-132: Ergebnisse für <i>Gesamt UE (unabhängig vom Schweregrad)</i> , die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT – <i>RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	389
Tabelle 4-133: Ergebnisse für <i>Gesamt UE (unabhängig vom Schweregrad)</i> , die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT – <i>RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	394
Tabelle 4-134: Ergebnisse für <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT – <i>RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	398
Tabelle 4-135: Ergebnisse für <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT – <i>RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	400
Tabelle 4-136: Ergebnisse für <i>Schwerwiegende UE</i> , die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT – <i>RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	402
Tabelle 4-137: Ergebnisse für <i>Schwerwiegende UE</i> , die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT – <i>RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	404
Tabelle 4-138: Ergebnisse für <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> , ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT – <i>RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	405
Tabelle 4-139: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	406
Tabelle 4-140: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	410
Tabelle 4-141: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Blutungsereignisse – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	414
Tabelle 4-142: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Blutungsereignisse – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	417

Tabelle 4-143: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Opportunistische Infektionen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	421
Tabelle 4-144: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Opportunistische Infektionen – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	424
Tabelle 4-145: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	428
Tabelle 4-146: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	432
Tabelle 4-147: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Zytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	435
Tabelle 4-148: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Zytopenie – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	439
Tabelle 4-149: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Anämie– RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	442
Tabelle 4-150: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Anämie – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	446
Tabelle 4-151: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Neutropenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	449
Tabelle 4-152: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Neutropenie – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	453
Tabelle 4-153: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	456
Tabelle 4-154: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	460
Tabelle 4-155: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Lymphopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	463
Tabelle 4-156: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Lymphopenie – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	467
Tabelle 4-157: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – COVID-19– RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	470
Tabelle 4-158: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – COVID-19– RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	474
Tabelle 4-159: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	478

Tabelle 4-160: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	481
Tabelle 4-161: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	485
Tabelle 4-162: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	488
Tabelle 4-163: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – ICANS – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	492
Tabelle 4-164: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – ICANS – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	495
Tabelle 4-165: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	499
Tabelle 4-166: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Injektionsstelle (Injection Site Reaction, ISR) – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	502
Tabelle 4-167: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	506
Tabelle 4-168: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	509
Tabelle 4-169: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	513
Tabelle 4-170: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	516
Tabelle 4-171: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	520
Tabelle 4-172: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	523
Tabelle 4-173: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Herpesinfektion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	527
Tabelle 4-174: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Herpesinfektion – RP2D BCMA vortherapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	530

Tabelle 4-175: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	534
Tabelle 4-176: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D BCMA vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	538
Tabelle 4-177: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	542
Tabelle 4-178: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome – RP2D BCMA vorththerapiert</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	543
Tabelle 4-179: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Studie MajesTEC-1	546
Tabelle 4-180: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für MajesTEC-1	557
Tabelle 4-181: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen	558
Tabelle 4-182: Übersicht der Studienergebnisse der Studie MajesTEC-1 zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens	570
Tabelle 4-183: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	574
Tabelle 4-184 (Anhang): Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library	586
Tabelle 4-185 (Anhang): Dokumentation der Recherche in MEDLINE.....	586
Tabelle 4-186 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Embase	587
Tabelle 4-187 (Anhang): Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library	588
Tabelle 4-188 (Anhang): Dokumentation der Recherche in MEDLINE.....	588
Tabelle 4-189 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Embase	589
Tabelle 4-190 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov	590
Tabelle 4-191 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU Clinical Trials Register.....	591
Tabelle 4-192 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU Clinical Trials Information System.....	591
Tabelle 4-193 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP Search Portal	591
Tabelle 4-194 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov	592
Tabelle 4-195 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU Clinical Trials Register.....	592
Tabelle 4-196 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU Clinical Trials Information System.....	592
Tabelle 4-197 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP Search Portal	593
Tabelle 4-198 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel.....	595

Tabelle 4-199 (Anhang): In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	596
Tabelle 4-200 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel.....	603
Tabelle 4-201 (Anhang): In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	604
Tabelle 4-202 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MajesTEC-1	610
Tabelle 4-203 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MajesTEC-1	645
Tabelle 4-204 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Gesamtüberleben – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i>	774
Tabelle 4-205 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Gesamtüberleben – RP2D BCMA vortherapiert</i>	778
Tabelle 4-206 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i>	780
Tabelle 4-207 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben – RP2D BCMA vortherapiert</i>	783
Tabelle 4-208 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Ansprechen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i>	785
Tabelle 4-209 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Ansprechen – RP2D BCMA vortherapiert</i>	795
Tabelle 4-210 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Zeit bis zum Ansprechen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i>	798
Tabelle 4-211 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Zeit bis zum Ansprechen – RP2D BCMA vortherapiert</i>	804
Tabelle 4-212 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i>	807
Tabelle 4-213 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i>	810
Tabelle 4-214 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D BCMA vortherapiert</i>	813
Tabelle 4-215 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>MRD-Negativitätsrate – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i>	814
Tabelle 4-216 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EQ-5D VAS - Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i>	818
Tabelle 4-217 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i>	824
Tabelle 4-218 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i>	828

Tabelle 4-219 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i>	829
Tabelle 4-220 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i>	863
Tabelle 4-221 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i>	900
Tabelle 4-222 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i>	904
Tabelle 4-223 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>PGI-S – Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i>	909
Tabelle 4-224 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>PGI-S – Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i>	915
Tabelle 4-225 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>PGI-S – Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D BCMA vortherapiert</i>	919
Tabelle 4-226 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i>	921
Tabelle 4-227 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i>	950
Tabelle 4-228 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i>	980
Tabelle 4-229 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i>	985
Tabelle 4-230 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i>	991
Tabelle 4-231 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse – RP2D BCMA vortherapiert</i>	1000

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>.....	122
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Abbildung 4-6: Studiendesign der Studie MajesTEC-1 und die nutzenbewertungsrelevanten Kohorten.....	158
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	170
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	172
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	176
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	177
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Zeit bis zum besten Ansprechen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	186
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	187
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Zeit bis zum besten Ansprechen – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	188
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	189
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	193
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	194

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	198
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	199
Abbildung 4-19: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	211
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	212
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	213
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	215
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	215
Abbildung 4-24: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	217
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	218
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	219
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	220
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	221
Abbildung 4-29: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Fatigue – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	230
Abbildung 4-30: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	231
Abbildung 4-31: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Schmerz – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	233

Abbildung 4-32: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	234
Abbildung 4-33: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Insomnie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	236
Abbildung 4-34: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	237
Abbildung 4-35: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Obstipation – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	239
Abbildung 4-36: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	240
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	244
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	245
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schmerz – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	245
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	246
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Insomnie – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	246
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	247
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Obstipation – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	247
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	248
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Fatigue – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	248

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	249
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schmerz – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	249
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	250
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	250
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	251
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	251
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	252
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Fatigue – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	256
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	257
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schmerz – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	257
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	258
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Insomnie – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	258
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	259
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Obstipation – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	259

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	260
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	260
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	261
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	261
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	262
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	262
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	263
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Obstipation – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	263
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	264
Abbildung 4-69: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Fatigue – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	266
Abbildung 4-70: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	267
Abbildung 4-71: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Schmerz – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	269
Abbildung 4-72: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	270
Abbildung 4-73: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Insomnie – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	272
Abbildung 4-74: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	273

Abbildung 4-75: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Obstipation – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	275
Abbildung 4-76: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	276
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	280
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	281
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schmerz – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	281
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	282
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Insomnie – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	282
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	283
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Obstipation – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	283
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	284
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Fatigue – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	284
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	285
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schmerz – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	285
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	286

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	286
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	287
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	287
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	288
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Fatigue – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	292
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	293
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schmerz – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	293
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	294
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Insomnie – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	294
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	295
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Obstipation – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	295
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	296
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	296
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	297

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	297
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	298
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	298
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	299
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Obstipation – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	299
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	300
Abbildung 4-109: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>PGI-S – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	308
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	309
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>PGI-S – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	310
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>PGI-S – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	311
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>PGI-S – Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	312
Abbildung 4-114: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>PGI-S – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	314
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	315
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>PGI-S – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	316
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>PGI-S – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	317

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>PGI-S – Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	318
Abbildung 4-119: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	325
Abbildung 4-120: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	326
Abbildung 4-121: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	328
Abbildung 4-122: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	329
Abbildung 4-123: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	331
Abbildung 4-124: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	332
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	335
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	336
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	336
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	337
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	337
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	338
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	338

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	339
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	339
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	340
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	340
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	341
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	344
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	345
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	345
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	346
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	346
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	347
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	347
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	348
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	348

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	349
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	349
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	350
Abbildung 4-149: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	351
Abbildung 4-150: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	353
Abbildung 4-151: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	355
Abbildung 4-152: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	356
Abbildung 4-153: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	358
Abbildung 4-154: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	359
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	362
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	363
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	363
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	364
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	364

Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	365
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	365
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	366
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	366
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	367
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	367
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	368
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	371
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	372
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	372
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	373
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	373
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	374
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	374

Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	375
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	375
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	376
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	376
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	377
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	384
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3) – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	384
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	385
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	385
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamt UE – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	387
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3) – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	387
Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	388
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	388
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	407
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad \geq3) – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	408

Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	408
Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	409
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	411
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	412
Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	412
Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	413
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Blutungsereignisse – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	415
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Blutungsereignisse – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	416
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Blutungsereignisse – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	416
Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Blutungsereignisse – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	417
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Blutungsereignisse – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	419
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Blutungsereignisse – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	419
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Blutungsereignisse – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	420

Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Blutungsereignisse – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	420
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Opportunistische Infektionen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	422
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Opportunistische Infektionen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	423
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Opportunistische Infektionen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	423
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Opportunistische Infektionen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	424
Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Opportunistische Infektionen – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	426
Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Opportunistische Infektionen – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	426
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Opportunistische Infektionen – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	427
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Opportunistische Infektionen – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	427
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	429
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	430
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	430
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	431

Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	433
Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	434
Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	434
Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	435
Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Zytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	437
Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	437
Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	438
Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Zytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	438
Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Zytopenie – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	440
Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytopenie – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	441
Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zytopenie – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	441
Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Zytopenie – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	442
Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Anämie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	444

Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Anämie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	444
Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Anämie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	445
Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Anämie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	445
Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Anämie – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	447
Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Anämie – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	448
Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Anämie – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	448
Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Anämie – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	449
Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neutropenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	451
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neutropenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	451
Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neutropenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	452
Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neutropenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	452
Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neutropenie – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	454
Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neutropenie – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	455
Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neutropenie – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	455

Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neutropenie – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	456
Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Thrombozytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	458
Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Thrombozytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	458
Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Thrombozytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	459
Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Thrombozytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	459
Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Thrombozytopenie – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	461
Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Thrombozytopenie – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	462
Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Thrombozytopenie – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	462
Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Thrombozytopenie – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	463
Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Lymphopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	465
Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Lymphopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	465
Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Lymphopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	466
Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Lymphopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	466
Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Lymphopenie – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	468

Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Lymphopenie – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	469
Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Lymphopenie – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	469
Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Lymphopenie – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	470
Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – COVID-19 – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	472
Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – COVID-19 – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	472
Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – COVID-19 – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	473
Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – COVID-19 – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	473
Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – COVID-19 – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	475
Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – COVID-19 – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	476
Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – COVID-19 – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	476
Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – COVID-19 – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	477
Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	479
Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	480
Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	480

Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	481
Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	483
Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	483
Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	484
Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	484
Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neurotoxizität – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	486
Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurotoxizität – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	487
Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neurotoxizität – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	487
Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neurotoxizität – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	488
Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neurotoxizität – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	490
Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurotoxizität – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	490
Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neurotoxizität – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	491
Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neurotoxizität – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	491
Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – ICANS – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	493

Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – ICANS – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	494
Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – ICANS – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	494
Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – ICANS – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	495
Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – ICANS – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	497
Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – ICANS – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	497
Abbildung 4-289: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – ICANS – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	498
Abbildung 4-290: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – ICANS – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	498
Abbildung 4-291: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	500
Abbildung 4-292: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	501
Abbildung 4-293: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	501
Abbildung 4-294: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	502
Abbildung 4-295: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	504
Abbildung 4-296: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	504
Abbildung 4-297: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	505

Abbildung 4-298: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D BCMA vorththerapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	505
Abbildung 4-299: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	507
Abbildung 4-300: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	508
Abbildung 4-301: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	508
Abbildung 4-302: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	509
Abbildung 4-303: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Hypogammaglobulinämie – RP2D BCMA vorththerapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	511
Abbildung 4-304: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Hypogammaglobulinämie – RP2D BCMA vorththerapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	511
Abbildung 4-305: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Hypogammaglobulinämie – RP2D BCMA vorththerapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	512
Abbildung 4-306: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Hypogammaglobulinämie – RP2D BCMA vorththerapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	512
Abbildung 4-307: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	514
Abbildung 4-308: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	515
Abbildung 4-309: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	515
Abbildung 4-310: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	516
Abbildung 4-311: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Tumorlysesyndrom – RP2D BCMA vorththerapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	518

Abbildung 4-312: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Tumorlysesyndrom – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	518
Abbildung 4-313: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Tumorlysesyndrom – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	519
Abbildung 4-314: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Tumorlysesyndrom – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	519
Abbildung 4-315: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	521
Abbildung 4-316: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	522
Abbildung 4-317: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	522
Abbildung 4-318: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	523
Abbildung 4-319: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	525
Abbildung 4-320: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	525
Abbildung 4-321: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	526
Abbildung 4-322: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	526
Abbildung 4-323: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Herpesinfektion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	528
Abbildung 4-324: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Herpesinfektion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	529

Abbildung 4-325: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Herpesinfektion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	529
Abbildung 4-326: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Herpesinfektion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	530
Abbildung 4-327: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Herpesinfektion – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	532
Abbildung 4-328: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Herpesinfektion – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	532
Abbildung 4-329: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Herpesinfektion – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt	533
Abbildung 4-330: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Herpesinfektion – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	533
Abbildung 4-331: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	535
Abbildung 4-332: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	536
Abbildung 4-333: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	536
Abbildung 4-334: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	537
Abbildung 4-335: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	539
Abbildung 4-336: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D BCMA vortherapiert</i> , Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt.....	540
Abbildung 4-337: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung –</i>	

<i>RP2D BCMA vortherapiert, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	540
<i>Abbildung 4-338: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D BCMA vortherapiert, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	541
<i>Abbildung 4-339: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Sekundärmalignome – RP2D nicht-BCMA vortherapiert, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	543
<i>Abbildung 4-340: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Sekundärmalignome – RP2D BCMA vortherapiert, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt</i>	544
<i>Abbildung 4-341 (Anhang): Flussdiagramm zum Patientenfluss der Studie MajesTEC-1 (primärer Datenschnitt: 07.09.2021)</i>	642
<i>Abbildung 4-342 (Anhang): Flussdiagramm zum Patientenfluss der Studie MajesTEC-1 (nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt: 16.03.2022)</i>	643

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate)
AIDS	erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
AlloSCT	Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APRIL	proliferationsinduzierende Liganden (A Proliferation-Inducing Ligand)
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASTCT	Amerikanische Gesellschaft für Transplantation und Zelltherapie (American Society for Transplantation and Cellular Therapy)
BAFF	B-Zell-Aktivierungsfaktor (B-Cell Activating Factor)
BCMA	B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAR-T	Chimärer Antigen-Rezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells)
CBR	Rate des klinischen Benefits (Clinical Benefit Rate)
CD	Cluster of Differentiation
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CGI	Clinical Global Impression
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRF	Erhebungsbogen (Case Report Form)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trial Information System
D	Daratumumab
d	Dexamethason
d. h.	das heißt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLT	Dosierungslimitierende Toxizität
DNA	Desoxyribonukleinsäure (DeoxyriboNucleic Acid)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organization for the Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensions Questionnaire
EQ-5D VAS	EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale
EQ-5D-3L/5L	EuroQoL-5 Dimensions 3 or 5 Levels
ESMO	European Society for Medical Oncology
et al.	und andere (et alii)
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
EuroQoL	European Quality of Life
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (Fluorescence in situ Hybridisation)
FLC	Freie Leichtketten (Free Light Chain)

Abkürzung	Bedeutung
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice)
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor)
h	Stunde
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immunschwäche Virus (Human Immunodeficiency Virus)
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)
i.v.	intravenös
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICANS	Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell Associated Neurotoxic Syndrome)
ICE	Immuneffektorzellenassoziierte Enzephalopathie (Immune effector Cell associated Encephalopathy)
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgG-4 PAA	humanisierte Immunglobulin-4-Prolin, Alanin, Alanin
IgM	Immunglobulin M
IMiD	Immunmodulator (Immunomodulatory imide Drug)
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee)

Abkürzung	Bedeutung
IRR	infusionsbedingte Reaktion (Infusion-Related Reaction)
ISS	International Staging System
ITT	Intention to treat
kD	Carfilzomib + Dexamethason
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
m ²	Quadratmeter
MABEL	minimal zu erwartende biologische Wirkung (Minimal Anticipated Biological Effect Level)
MCID	Minimal Clinically Important Difference
mCRM	Methode der kontinuierlichen Neubewertung (modified Continual Reassessment Method)
MCT	Schwellenwert für die bedeutsame Veränderung (Meaningful Change Threshold)
MDRD	Änderung der Ernährung bei Nierenerkrankungen (Modification of Diet in Renal Disease)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MGUS	Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz
min	Minutes
ml	Milliliter
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed effect Model Repeat Measurement)
MR	geringes Ansprechen (Minor Response)
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MRU	Nutzung medizinischer Ressource (Medical Resource Utilization)
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Abkürzung	Bedeutung
n	Anzahl gültiger Ereignisse
n.a.	nicht angegeben
NA	nicht verfügbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network®
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
NGS	Next Generation Sequencing
NK	Natürliche Killerzellen
OMT	Osteopathic Manipulative Treatment
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
p.o.	per os
PD	Krankheitsprogression (Progressive Disease)
PD	Pharmakodynamik/pharmakodynamisch
PD-1	Programmed death-1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PI	Proteasominhibitor
PK	Pharmakokinetik
POEMS	Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen
PP	per Protokoll
PR	partielleres Ansprechen (Partial Response)
PRO	patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
PVd	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason
Q	alle (quaque)
Q2W	zweiwöchentliches Dosierungsschema
Q4W	vierwöchentliches Dosierungsschema
QW	wöchentliches Dosierungsschema
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
R-ISS	überarbeitetes ISS (Revised ISS)

Abkürzung	Bedeutung
RNA	Ribonukleinsäure (RiboNucleic Acid)
RP2D	empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose)
s.c.	subkutan
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
sARR	Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung (systemic Administration-Related Reaction)
sCR	stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SET	Safety Evaluation Team
SF	Short Form
SGB	Sozialgesetzbuch
SMM	Smoldering Multiple Myeloma
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklassen (System Organ Class) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	unter Behandlung auftretendes unerwünschte Ereignis (Treatment Emergent Adverse Event)
TIA	transitorische ischämische Attacke
TRAF	TNF-R-assoziierter Faktor
TNF-R	Tumornekrosefaktor-Rezeptor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTNT	Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie (Time To Next Treatment)
TTR	Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time To Response)
T-Zellen	T-Lymphozyten
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal)

Abkürzung	Bedeutung
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
V	Bortezomib
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)
vs.	versus
W	Woche
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
β-hCG	β-humanes Choriongonadotropin

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dossiers das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

4.1.1 Fragestellung

Modul 4A des vorliegenden Dossiers beantwortet gemäß § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) die Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Teclistamab als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte entsprechend den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legt folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bortezomib Monotherapie
- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Bortezomib + Dexamethason
- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib + Dexamethason
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
- Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason
- Lenalidomid + Dexamethason
- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)
- Melphalan

- Doxorubicin
- Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison)
- Vincristin
- Dexamethason
- Prednisolon
- Prednison
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

4.1.2 Datenquellen

Verschiedene Datenquellen werden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Es wird eine systematische Literaturrecherche (SLR) in den Datenbanken *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*, *Excerpta Medica Database (EMBASE)* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)* durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern *Clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register (EU-CTR)*, *Clinical Trial Information System (CTIS)*, *WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP)* und dem Arzneimittelinformationssystem (*AMIce*) sowie dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde *Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency; EMA)* ergänzt wird. Ebenfalls wird die Internetseite des *Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)* durchsucht.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Teclistmab im Sinne von § 35a SGB V wird auf Basis der Zulassungsstudie 64007957MMY1001, einer Phase I/II-Studie (NCT04557098), im Folgenden MajesTEC-1, bewertet.

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation von Studien im Anwendungsgebiet von Teclistamab, die für die Beantwortung der im vorliegenden Dossier adressierten Fragestellung geeignet sind, wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, patientenrelevanter Endpunkte, Studiendesign und weitere festgelegt. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-2. Für die Nutzenbewertung werden solche Studien als geeignet betrachtet, die alle Einschlusskriterien erfüllen.

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

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten Studie MajesTEC-1 wird gemäß den in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet. Die Bewertungsgrundlage bilden das Studienprotokoll, der Statistische Analyseplan, der Studienbericht und die Angaben in Studienregistern zur Studie MajesTEC-1.

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen. Auf eine Bewertung endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte wird entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage ebenfalls verzichtet.

4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im folgenden Abschnitt werden Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Teclistamab hinsichtlich der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit dargestellt.

4.1.5.1 Mortalität

Das Multiple Myelom ist eine maligne hämatologische Erkrankung. Die Verlängerung des *Gesamtüberlebens* ist eines der zentralen Therapieziele in der Behandlung des Multiplen Myeloms.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* beträgt das mediane Gesamtüberleben unter Teclistamab 18,27 Monate.

In der Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* beträgt das mediane Gesamtüberleben unter Teclistamab 13,21 Monate.

4.1.5.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* sowie der *visuellen Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS)* des *EuroQol-5 Dimensions Questionnaire 5 Levels (EQ-5D-5L) (EQ-5D VAS)*, den *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) Symptomskalen* und dem *Patient Global Impression of Severity (PGI-S)* abgeleitet. Zudem werden die klinisch relevanten Endpunkte *Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival; PFS)*, *Ansprechen*, *Zeit bis zum Ansprechen*, *Dauer des Ansprechens* sowie die *Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease; MRD)-Negativitätsrate* dargestellt.

Progressionsfreies Überleben

Die Bedeutung des *PFS* als klinisch relevanter Endpunkt zeigt sich in der herausgehobenen Rolle als primärer Endpunkt in pivotalen klinischen Studien in der Onkologie. *PFS* ist geeignet, bereits nach kurzer Studiendauer belastbare Aussagen über die Wirksamkeit von Therapien zu treffen. Des Weiteren stellt die Progressionsfreiheit ein relevantes Therapieziel dar. Insbesondere mehrfach vorbehandelte Patienten sollen möglichst lange in stabiler Remission gehalten werden, um eine positive Prognose im Hinblick auf den Gesundheitszustand und das Gesamtüberleben aufrechtzuerhalten. Die eigenständige Patientenrelevanz des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben* im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren wird kontrovers diskutiert, aufgrund der klinischen Bedeutung des Endpunktes werden die Ergebnisse im vorliegenden Dossier dargestellt.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* beträgt das mediane *PFS* unter Teclistamab 11,3 Monate.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* beträgt das mediane *PFS* unter Teclistamab 4,4 Monate.

Ansprechen

Das Erreichen eines bestmöglichen Ansprechens mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen ist das erste Ziel der Behandlung und demnach von hoher klinischer Relevanz. Das Ansprechen auf die Therapie misst die Reduktion der Myelomzellen im Knochenmark und ist der früheste messbare Erfolg einer Behandlung. Darüber hinaus gibt es auch Auskunft über die Wirksamkeit und Prognose einer Therapie. Als Konsequenz hieraus ist das Ansprechen relevant für die Entscheidung über die Fortführung der eingeleiteten Therapie. Die Endpunkte, die das Ansprechen betreffen, werden aufgrund ihrer klinischen Relevanz zur Unterstützung der Evidenz berichtet.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* liegt die *Gesamtansprechrates* unter Teclistamab bei 63 %. Ein *Komplettes Ansprechen oder besser* erreichen 39,4 % der Studienteilnehmer und ein *Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser* 58,8 % der Studienteilnehmer. 32,7 % der Studienteilnehmer erreichen ein *Stringentes komplettes Ansprechen*, 6,7 % der Studienteilnehmer ein *Komplettes Ansprechen*, 19,4 % der Studienteilnehmer ein *Sehr gutes partielles Ansprechen* und 4,2 % der Studienteilnehmer ein *Partielles Ansprechen*.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* liegt die *Gesamtansprechrates* unter Teclistamab bei 52,2 %. Ein *Komplettes Ansprechen oder besser* erreichen 27,5 % der Studienteilnehmer und ein *Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser* 47,5 % der Studienteilnehmer. 27,5 % der Studienteilnehmer erreichen ein *Stringentes komplettes Ansprechen*, 20,0 % der Studienteilnehmer ein *Sehr gutes partielles Ansprechen* und 5,0 % der Studienteilnehmer ein *Partielles Ansprechen*.

Zeit bis zum Ansprechen

Das Ansprechen soll möglichst rasch und umfassend erfolgen, weshalb die *Zeit bis zum Ansprechen* ein zusätzlicher relevanter Wirksamkeitsendpunkt in der Therapie des Multiplen Myeloms ist. In diesem Zusammenhang ist die *Zeit bis zum Ansprechen* relevant für die Entscheidung über die Fortführung der eingeleiteten Therapie. Der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* wird aufgrund seiner klinischen Relevanz zur Unterstützung der Evidenz berichtet.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zum besten Ansprechen* unter Teclistamab 3,94 Monate. Die mediane *Zeit bis zum ersten Ansprechen* beträgt 1,18 Monate.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zum besten Ansprechen* unter Teclistamab 4,01 Monate. Die mediane *Zeit bis zum ersten Ansprechen* beträgt 1,25 Monate.

Dauer des Ansprechens

Die *Dauer des Ansprechens* gilt als Beleg für die Wirkung einer Therapie und als essenzielles Therapieziel im Multiplen Myelom. Der Patient profitiert umso mehr, je länger die Zeitspanne anhält, in der die Gefahr eines Fortschreitens der Erkrankung reduziert wird. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* wird aufgrund seiner klinischen Relevanz zur Unterstützung der Evidenz berichtet.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* beträgt die mediane *Dauer des Ansprechens* in der Population mit bewertbarem Ansprechen (\geq PR) unter Teclistamab 18,43 Monate.

In der Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* wurde die mediane *Dauer des Ansprechens* in der Population mit bewertbarem Ansprechen (\geq PR) noch nicht erreicht.

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Häufig ist das progrediente Voranschreiten der Erkrankung durch das Auftreten charakteristischer, schwerwiegender Symptome geprägt. In der Behandlung des Multiplen Myeloms werden Patienten daher eng überwacht. Sofern sich in der patientenindividuellen Betrachtung ein Hinweis auf eine bevorstehende Manifestation von bedrohlichen Symptomen ergibt, erfolgt in aller Regel eine unmittelbare Intervention, indem eine neue Myelomtherapie eingeleitet wird, um bereits das erstmalige Auftreten schwerwiegender Symptome zu verhindern. Der Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie steht somit in unmittelbarem Zusammenhang mit einer drohenden spürbaren Zunahme der Morbidität, welche das Unterlassen dieser Intervention zur Folge hätte, und stellt daher ein patientenrelevantes Ereignis dar.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* sowie der Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* wurde die mediane *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* noch nicht erreicht.

MRD-Negativitätsrate

Durch Bestimmung der MRD-Negativität lässt sich die vollständige Eliminierung der Myelomzellen feststellen. Dies fungiert als wichtiger prognostischer Faktor im Hinblick auf eine verzögerte Krankheitsprogression und ein verlängertes Gesamtüberleben. Dem Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* wird im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA derzeit keine eigenständige Patientenrelevanz beigemessen, allerdings werden die Ergebnisse aufgrund der klinischen Relevanz zur Unterstützung der Evidenz berichtet.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* liegt die *MRD-Negativitätsrate* mit einem Schwellenwert von 10^{-5} unter der Therapie mit Teclistamab bei 26,7 %. Für den Schwellenwert von 10^{-6} liegt die *MRD-Negativitätsrate* bei 18,2 %.

In der Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* liegt die *MRD-Negativitätsrate* mit einem Schwellenwert von 10^{-5} unter der Therapie mit Teclistamab bei 17,5 %. Für den Schwellenwert von 10^{-6} liegt die *MRD-Negativitätsrate* bei 7,5 %.

EQ-5D VAS

Die VAS des patientenberichteten generischen Fragebogens EQ-5D-5L ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* gemessen anhand der *EQ-5D VAS* 9,89 Monate.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* gemessen anhand der *EQ-5D VAS* 5,29 Monate.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Die Symptomskalen des patientenberichteten Fragebogens *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf die Symptomatik zu detektieren.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* gemessen anhand der *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für *Fatigue* 6,64 Monate, 3,45 Monate für *Schmerz*, 13,96 Monate für *Insomnie* und 14,49 Monate für *Appetitlosigkeit*. Für die übrigen Symptomskalen (*Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Obstipation, Diarrhoe*) wurde die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* noch nicht erreicht.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* gemessen anhand der *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für *Fatigue* 4,93 Monate, 3,06 Monate für *Schmerz*, 6,67 Monate für *Dyspnoe* und 7,00 Monate für *Insomnie*. Für die übrigen Symptomskalen (*Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe*) wurde die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* noch nicht erreicht.

PGI-S

Der patientenberichtete Fragebogen *PGI-S* ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf die Schwere der Erkrankung zu detektieren.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* gemessen anhand des *PGI-S* 3,06 Monate.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* gemessen anhand des *PGI-S* 2,99 Monate.

4.1.5.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Die Skala zum *Allgemeinen Gesundheitszustand* sowie die *Funktionsskalen* des patientenberichteten Fragebogens *EORTC QLQ-C30* sind geeignet, um patientenrelevante

Veränderungen im Hinblick auf Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu detektieren.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* gemessen anhand des *EORTC QLQ-C30 Items Allgemeiner Gesundheitszustand* 7,13 Monate. Gemessen anhand der *EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* für die *Rollenfunktion* 8,74 Monate, 4,34 Monate für die *Emotionale Funktion* und 12,19 Monate für die *Soziale Funktion*. Für die übrigen Funktionsskalen (*Physische Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion*) wurde die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* noch nicht erreicht.

In der Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* gemessen anhand des *EORTC QLQ-C30 Items Allgemeiner Gesundheitszustand* 7,00 Monate. Gemessen anhand der *EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* für die *Rollenfunktion* 4,93 Monate, 6,90 Monate für die *Emotionale Funktion*, 7,00 Monate für die *Kognitive Funktion* und 4,83 Monate für die *Soziale Funktion*. Für die Funktionsskala *Physische Funktion* wurde die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* noch nicht erreicht.

4.1.5.4 Verträglichkeit

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Teclistamab zunächst in den Gesamtraten dargestellt.

Gesamtraten der Verträglichkeit

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* tritt bei allen 165 Studienteilnehmern ein *Unerwünschtes Ereignis (UE)* auf (100,0 %), darunter Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (91,5 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (80,0 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (76,4 %) sowie Erkrankungen des Immunsystems (73,9 %). Auch *Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)* zeigen sich bei fast allen Studienteilnehmern dieser Kohorte (94,5 %). Unter diesen sind besonders häufig Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (86,7 %) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (45,5 %). *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* treten bei 64,8 % der Studienteilnehmer dieser Kohorte auf, unter denen am häufigsten Infektionen und parasitäre Erkrankungen (40,6 %) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (13,3 %) beobachtet werden. Lediglich 2 Studienteilnehmer brachen aufgrund von UE die Therapie mit Teclistamab ab (1,2 %).

In der Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* tritt bei allen 40 Studienteilnehmern ein *UE* auf (100,0 %), darunter Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (87,5 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (82,5 %), Erkrankungen des Immunsystems (70,0 %) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (65,0 %). Auch *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigen sich bei fast allen Studienteilnehmern dieser Kohorte (92,5 %). Unter diesen sind besonders häufig Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (85,0 %) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (30,0 %). *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* treten bei 60,0% der Studienteilnehmer dieser Kohorte auf, unter

denen am häufigsten Infektionen und parasitäre Erkrankungen (25,0 %) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (12,5 %) beobachtet werden. Kein Studienteilnehmer brach aufgrund von UE die Therapie mit Teclistamab ab.

Unerwünschte Ereignisse auf Ebene der Systemorganklassen (System Organ Class; SOC) nach MedDRA und Bevorzugten Begriffe (Preferred Term; PT)

Die zuvor genannten häufig beobachteten UE werden im Folgenden auf Ebene der SOC und auf Ebene der individuellen PTs unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz näher charakterisiert.

SOC Erkrankungen des Immunsystems

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* weisen 73,9 % der Studienteilnehmer und in der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* 70,0 % der Studienteilnehmer *Gesamt UE* aus der *SOC Erkrankungen des Immunsystems* auf. Fast alle der in dieser SOC aufgetretenen UE sind von einem geringen Schweregrad. In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* sind bei 8,5 % der Studienteilnehmer die UE innerhalb dieser SOC schwerwiegend. In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* sind bei nur 10,0 % der Studienteilnehmer die UE innerhalb dieser SOC schwerwiegend. Es treten innerhalb der SOC auf der Ebene der individuellen PT in beiden Kohorten die beiden PT Zytokin-Freisetzungssyndrom sowie Hypogammaglobulinämie auf.

72,1 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* und 65,0 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* weisen auf der Ebene *Gesamt UE* ein Zytokin-Freisetzungssyndrom auf, von denen fast alle vom Schweregrad 1 und 2 sind. Lediglich bei einem Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* zeigt sich ein Zytokin-Freisetzungssyndrom vom Schweregrad 3. Bei 8,5 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* und bei 7,5 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* sind die Zytokin-Freisetzungssyndrome schwerwiegend. Bei keinem Studienteilnehmer der beiden Kohorten führt ein Zytokin-Freisetzungssyndrom zum Therapieabbruch.

14,5 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* und 10,0 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* weisen auf der Ebene *Gesamt UE* einen PT Hypogammaglobulinämie auf, von denen die meisten vom Schweregrad 1 und 2 sind. Nur 1,8 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* und keiner der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* zeigt ein Schweregrad 3 oder größer. Keines der Ereignisse ist schwerwiegend. Zudem führt bei keinem Studienteilnehmer der beiden Kohorten eine Hypogammaglobulinämie zum Therapieabbruch.

Klinische Betrachtung

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom ist ein für den Einsatz von bispezifischen Antikörpern charakteristisches und absehbares UE, welches mit dem Wirkmechanismus assoziiert ist. Zudem wird es auch unter Chimärer Antigen-Rezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells; CAR-T)-Zelltherapien beobachtet und es liegt daher Erfahrung in der Diagnose und Therapie dieses UE vor. Die Symptome umfassen unter anderem Fieber, Hypoxie und

Hypotonie. In schweren Fällen können Funktionsstörungen der Organe bis hin zum Organversagen auftreten. Ausgehend von einem Zytokin-Freisetzungssyndrom kann es unter Beteiligung des zentralen Nervensystems auch zur Ausbildung eines immundefektorzellenassoziierten Neurotoxizitätssyndroms (Immune Effector Cell Associated Neurotoxic Syndrome, ICANS) kommen. ICANS können in seltenen Fällen schwer verlaufen, sodass eine frühe Diagnose und ggf. rasche Einleitung einer Therapie erforderlich sind, um eine adäquate Behandlung zu gewährleisten. Gemäß der Fachinformation soll Teclistamab von Ärzten mit entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal und mit geeigneter medizinischer Ausrüstung angewendet werden, um schwere Reaktionen, einschließlich des Zytokin-Freisetzungssyndroms, zu behandeln (1). Um das Risiko für ein Zytokin-Freisetzungssyndrom zu verringern, wird Teclistamab schrittweise aufdosiert. Zudem wird eine Prämedikation während der Aufdosierungsphase mit einem Kortikosteroid, einem Antihistaminikum sowie einem Antipyretikum angewendet. Neuere Daten weisen darauf hin, dass durch die einmalige prophylaktische Gabe des anti-IL-6R Antikörpers Tocilizumab die Häufigkeit von Zytokin-Freisetzungssyndromen reduziert werden konnte, ohne dabei das Ansprechen von Teclistamab zu beeinträchtigen (2).

Unter der Therapie mit Teclistamab tritt häufig eine Hypogammaglobulinämie auf, die mit einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber Infektionen assoziiert ist. Infektionen werden bei Patienten mit Multiplem Myelom häufig beobachtet und werden weiter unten detailliert beschrieben. Bei keinem der Studienteilnehmer kann eine Hypogammaglobulinämie vom Schweregrad 3 oder größer oder eine schwerwiegende Hypogammaglobulinämie festgestellt werden. Das Risiko für schwere Infektionen (\geq Grad 3) kann durch die prophylaktische Gabe von intravenösen Immunglobulinen (IVIg) signifikant reduziert werden (3).

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorthapiert* der Studie MajesTEC-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* häufig in der Kategorie der *Gesamt UE* (91,5 %). 86,7 % der Studienteilnehmer weisen in dieser *SOC schwere UE (CTCAE Grad \geq 3)* auf. Bei 64,5 % der Studienteilnehmer tritt der PT *Neutropenie*, bei 37,0 % der PT *Anämie*, bei 32,7 % der PT *Lymphopenie*, bei 21,2 % der PT *Thrombozytopenie* und bei 7,3 % der Studienteilnehmer der PT *Leukopenie* als *Schweres UE* auf. Für 4,8 % der Studienteilnehmer werden in der gegenständlichen *SOC Schwerwiegende UE* gemeldet, wobei für 0,6 % der Studienteilnehmer *Schwerwiegende UE* für den PT *Anämie* und für 1,2 % *Schwerwiegende UE* für den PT *Neutropenie* berichtet werden. Trotz der häufig auftretenden UE innerhalb der *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* führen diese zu keinem Abbruch der Therapie mit Teclistamab.

In der Kohorte *RP2D BCMA vorthapiert* der Studie MajesTEC-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* häufig in der Kategorie der *Gesamt UE* (87,5 %). 85,0 % der Studienteilnehmer weisen in dieser *SOC Schwere UE (CTCAE Grad \geq 3)* auf. Bei 62,5 % der Studienteilnehmer tritt der PT *Neutropenie*, bei 42,5 % der PT *Lymphopenie*, bei 35,0 % der PT *Anämie*, bei 30,0 % der PT *Thrombozytopenie* und bei 7,5 % der PT *Leukopenie* und der PT *Febrile Neutropenie* als *Schweres UE* auf. Für 12,5 % der

Studienteilnehmer werden in der gegenständlichen SOC *Schwerwiegende UE* gemeldet (7,5 % PT *Febrile Neutropenie*; 5,0 % PT *Anämie*). Trotz der häufig auftretenden UE innerhalb der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* führen diese zu keinem Abbruch der Therapie mit Teclistamab.

Klinische Betrachtung

Zytopenien, insbesondere die in der PT-Aggregation Zytopenie enthaltenen PT *Neutropenie* und PT *Lymphopenie*, können zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen führen. Die aufgetretenen Zytopenien sind klinisch bekannt, in der Regel für die Studienteilnehmer nicht spürbar und gut therapierbar. Mögliche Komplikationen wie Infektion oder Sepsis sind präventiv wie auch elektiv mit Antibiotika gut behandelbar. Die aufgetretenen Ereignisse führen bei keinem der Studienteilnehmer in der Studie MajesTEC-1 zu einem Therapieabbruch.

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* der Studie MajesTEC-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* häufig in der Kategorie der *Gesamt UE* (76,6 %). 45,5 % der Studienteilnehmer weisen in dieser SOC *schwere UE* (CTCAE Grad ≥ 3) auf. Bei 12,7 % der Studienteilnehmer tritt der PT *COVID-19* und bei 12,7 % der PT *Pneumonie* als *schweres UE* auf. Für 40,6 % der Studienteilnehmer werden in der gegenständlichen SOC *Schwerwiegende UE* gemeldet, wobei für 14,5 % der Studienteilnehmer *Schwerwiegende UE* für den PT *COVID-19* und für 10,3 % der Studienteilnehmer *Schwerwiegende UE* für den PT *Pneumonie* berichtet werden. Trotz der häufig auftretenden UE innerhalb der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* führen diese insgesamt nur bei 1,2 % der Studienteilnehmer zu einem Abbruch der Therapie mit Teclistamab.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* der Studie MajesTEC-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* häufig in der Kategorie der *Gesamt UE* (65,0 %). 30,0 % der Studienteilnehmer weisen in dieser SOC *Schwere UE* (CTCAE Grad ≥ 3) auf. Bei 7,5 % der Studienteilnehmer tritt der PT *COVID-19* als *Schweres UE* auf. Für 25,0 % der Studienteilnehmer werden in der SOC *Schwerwiegende UE* gemeldet, wobei für 10,0 % der Studienteilnehmer *Schwerwiegende UE* für den PT *COVID-19* berichtet wurden. Trotz der häufig auftretenden UE innerhalb der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* führen diese insgesamt zu keinem Abbruch der Therapie mit Teclistamab.

Insgesamt treten unter der Therapie mit Teclistamab in der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* behandlungsbedingt 27 Todesfälle (16,1 %) auf, wovon 15 Fälle (9,1 %) der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* zuzuordnen sind (4). Spezifisch zu nennen sind hierbei die PT *COVID-19* (7,3 %), *Pneumonie* (0,6 %), *Pneumonie durch Streptokokken* (0,6 %) und *Progressive multifokale Leukoenzephalopathie* (0,6 %). Weitere Todesfälle ereignen sich, abgesehen von der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, in Verbindung mit vereinzelt PT innerhalb verschiedener SOC. In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* treten behandlungsbedingt insgesamt 8 Todesfälle (20,0 %) auf, wovon 2 Fälle (5,0 %) dem PT *COVID-19* zuzuordnen sind. Bedingt durch die

Durchführung der Studie während der COVID-19 Pandemie sind auch Studienteilnehmer in der Studie MajesTEC-1 von den Folgen der weltweiten Virusinfektion betroffen. Es wurde so früh wie möglich entsprechend den zur Verfügung stehenden Maßnahmen reagiert, in dem die Impfung mit Totimpfstoffen oder nicht replizierenden Impfstoffen, die für die Verwendung in Notfällen zugelassen sind (explizit COVID-19 Impfstoffe), als zulässig in den Ausschlusskriterien im Studienprotokoll definiert sind (5).

Klinische Betrachtung

Infektionen gehören zu den häufig auftretenden UE in der Studie MajesTEC1. Diese stehen zum einen im Zusammenhang mit der sekundären Schwächung des Immunsystems durch die Therapie mit Teclistamab und treten zum anderen in einer Patientenpopulation auf, die aufgrund der mit der Grunderkrankung verbundenen Immunschwäche und der immunsuppressiven Wirkung vorangegangener Myelomtherapien anfälliger für Infekte ist. Diesen häufig mit der Behandlung mit bispezifischen Antikörpern assoziierten Infektionen kann durch eine anti-virale, anti-bakterielle und anti-fungale Prophylaxe entgegenwirkt werden (6). Es ist darüber hinaus zu beachten, dass es sich bei der zulassungsbegründenden Studie MajesTEC1 um eine Studie zur Erstanwendung am Menschen handelt. Der Umgang mit innovativen Substanzen erfordert ein besonders umsichtiges Reagieren auf Veränderungen des Zustands der Studienteilnehmer, wobei sich ein routinierter Umgang mit Substanzen eines neuen Wirkmechanismus erst im Laufe der Zeit einstellt. So wurden die Maßnahmen zum Umgang mit Nebenwirkungen im Protokoll angepasst, z. B. in Hinblick auf die COVID-19 Pandemie und damit einhergehenden Risiken. Inzwischen wurden Daten publiziert, die eine weitere Reduktion der Nebenwirkungen in der regulären Anwendung nahelegen. So zeigte sich, dass eine präventive Gabe von IVIG die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen deutlich reduzieren konnte (3). Gleichmaßen ist der therapeutische Einsatz von IVIG im Kontext von (wiederkehrenden) Infektionen bei Patienten mit sekundärer Immundefizienz möglich (7). Zudem wurde gezeigt, dass eine Umstellung auf ein zweiwöchentliches Dosierschema bei Patienten, die für mindestens 6 Monate ein komplettes Ansprechen (Complete Response; CR) erreicht haben, zu einer Abnahme der Infektionen führte (8).

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* der Studie MajesTEC-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* häufig in der Kategorie der *Gesamt UE* (80,0 %). Die meisten der aufgetretenen UE sind von einem geringen Schweregrad. 9,1 % der Studienteilnehmer weisen in dieser *SOC Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* auf. Für 13,3 % der Studienteilnehmer wurden in der gegenständlichen *SOC Schwerwiegende UE* berichtet. Es treten keine im Zusammenhang mit der *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* in Verbindung stehende Abbrüche der Behandlung mit Teclistamab auf.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* der Studie MajesTEC-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* häufig in der Kategorie der *Gesamt UE* (82,5 %). Die meisten der in dieser *SOC* aufgetretenen UE sind von einem geringen Schweregrad. 7,5 % der Studienteilnehmer weisen in dieser *SOC*

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf. Bei 5,0 % der Studienteilnehmer tritt der PT *Asthenie* in der Kategorie der *Schweren UE* auf. Für 10,0 % der Studienteilnehmer werden in der gegenständlichen SOC *Schwerwiegende UE* berichtet. Es treten keine im Zusammenhang mit der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* in Verbindung stehende Abbrüche der Behandlung mit Teclistamab auf.

Insgesamt treten unter der Therapie mit Teclistamab in der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortheraPIert* behandlungsbedingt 27 Todesfälle (16,1 %) auf, wovon 6 Fälle (3,6 %) der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* zuzuordnen sind. Spezifisch zu nennen sind hierbei die PT *Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes* (2,4 %), *Multiorgandysfunktionssyndrom* (0,6 %) und *Organversagen* (0,6 %). In der Kohorte *RP2D BCMA vortheraPIert* treten behandlungsbedingt insgesamt 8 Todesfälle (20,0 %) auf, wovon 2 Fälle (5,0 %) der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* zuzuordnen sind. Spezifisch zu nennen sind hierbei die PT *Multiorgandysfunktionssyndrom* (2,5 %) und *Plötzlicher Tod* (2,5 %).

Klinische Betrachtung

Reaktionen auf die Verabreichung der Therapie mit Teclistamab sind erwartbare und in der Regel gut beherrschbare UE, die in der Fachinformation beschrieben werden (1). Die in der Studie MajesTEC1 beobachteten UE in der Kategorie Jegliche UE sind gut behandelbar und führen nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen. In der Regel sind die beobachteten UE dieser Kategorie von niedrigem Grad. Bei dem mit Teclistamab behandelten Patientenkollektiv handelt es sich zudem um eine stark vorbehandelte Population, die oftmals mehrere Komorbiditäten aufweist. Im Studienprotokoll wurden von Beginn an supportive und prophylaktische Maßnahmen ergriffen, um das Auftreten von Nebenwirkungen zu reduzieren.

4.1.5.5 Subgruppenanalysen

Aufgrund des einarmigen Studiendesign der Studie MajesTEC-1 haben die präsentierten Subgruppenresultate lediglich einen informativen Charakter und werden im vorliegenden Dossier deskriptiv dargestellt.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert daher stärker oder geringer von der Therapie mit Teclistamab. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Tabelle 4-1 fasst das Ausmaß des Zusatznutzens von Teclistamab unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz der Studie MajesTEC-1 und der patientenrelevanten Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit zusammen.

Tabelle 4-1: Übersicht der Studienergebnisse der Studie MajesTEC-1 zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie MajesTEC-1^a Kein Beleg für einen Zusatznutzen			
Endpunkt	Methodische Angaben	Kohorte nicht-BCMA vortherapiert	Kohorte BCMA vortherapiert
Endpunktkategorie Mortalität			
Gesamtüberleben	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	68/165 (41,2) 18,27 [15,08; NA]	17/40 (42,5) 13,21 [8,31; 14,42]
Endpunktkategorie Morbidität			
PFS			
	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	85/165 (51,5) 11,30 [8,77; 17,15]	24/40 (60,0) 4,40 [1,31; NA]
Ansprechen			
Gesamtansprechrates	n/N (%)	104/165 (63,0)	21/40 (52,5)
Komplettes Ansprechen oder besser	n/N (%)	65/165 (39,4)	11/40 (27,5)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser	n/N (%)	97/165 (58,8)	19/40 (47,5)
Stringentes komplettes Ansprechen	n/N (%)	54/165 (32,7)	11/40 (27,5)
Komplettes Ansprechen	n/N (%)	11/165 (6,7)	0/40 (0,0)
Sehr gutes partielles Ansprechen	n/N (%)	32/165 (19,4)	8/40 (20,0)
Partielles Ansprechen	n/N (%)	7/165 (4,2)	2/40 (5,0)
Zeit bis zum Ansprechen			
Zeit bis zum besten Ansprechen	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	104/165 (63,0) 3,94 [3,29; 4,70]	21/40 (52,5) 4,01 [2,30; 4,93]
Zeit bis zum ersten Ansprechen	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	104/165 (63,0) 1,18 [1,18; 1,45]	21/40 (52,5) 1,25 [1,18; 3,68]

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

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie			
MajesTEC-1 ^a			
Kein Beleg für einen Zusatznutzen			
Endpunkt	Methodische Angaben	Kohorte nicht-BCMA vortherapiert	Kohorte BCMA vortherapiert
Dauer des Ansprechens			
	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	33/104 (31,7) 18,43 [14,95; NA]	5/21 (23,8) NA [10,51; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie			
	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	64/165 (38,8) NA [12,68; NA]	15/40 (37,5%) NA [5,49; NA]
MRD-Negativitätsrate			
Schwellenwert 10 ⁻⁵	n/N (%)	44/165 (26,7)	7/40 (17,5)
Schwellenwert 10 ⁻⁶	n/N (%)	30/165 (18,2)	3/40 (7,5)
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte			
	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	35/125 (28,0) 9,89 [4,83; NA]	13/40 (32,5) 5,29 [3,06; 8,84]
EORTC QLQ-C30 – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte			
Fatigue	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	49/125 (39,2) 6,64 [3,06; 8,74]	16/40 (40,0) 4,93 [1,41; 7,00]
Übelkeit und Erbrechen	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	10/125 (8,0) NA [NA; NA]	5/40 (12,5) NA [NA; NA]
Schmerz	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	58/125 (46,4) 3,45 [1,61; 5,42]	20/40 (50,0) 3,06 [1,25; 8,61]
Dyspnoe	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	30/125 (24,0) NA [6,64; NA]	13/40 (32,5) 6,67 [3,32; NA]
Insomnie	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	38/125 (30,4) 13,96 [5,29; NA]	12/40 (30,0) 7,00 [2,50; NA]
Appetitlosigkeit	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	26/125 (20,8) 14,49 [12,26; NA]	6/40 (15,0) NA [6,67; NA]
Obstipation	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	28/125 (22,4) NA [NA; NA]	10/40 (25,0) NA [3,32; NA]
Diarrhoe	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	23/125 (18,4) NA [NA; NA]	4/40 (10,0) NA [NA; NA]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt			
	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	66/125 (52,8) 3,06 [1,45; 3,45]	22/40 (55,0) 2,99 [1,22; 3,06]

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie			
MajesTEC-1 ^a			
Kein Beleg für einen Zusatznutzen			
Endpunkt	Methodische Angaben	Kohorte nicht-BCMA vortherapiert	Kohorte BCMA vortherapiert
Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30 – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte			
Allgemeiner Gesundheitszustand	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	43/125 (34,4) 7,13 [3,09; NA]	13/40 (32,5) 7,00 [3,02; NA]
Rollenfunktion	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	41/125 (32,8) 8,74 [4,89; NA]	15/40 (37,5) 4,93 [3,06; NA]
Emotionale Funktion	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	49/125 (39,2) 4,34 [3,02; 8,51]	14/40 (35,0) 6,90 [1,25; NA]
Physische Funktion	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	26/125 (20,8) NA [NA; NA]	8/40 (20,0) NA [5,06; NA]
Kognitive Funktion	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	29/125 (23,2) NA [7,10; NA]	12/40 (30,0) 7,00 [1,25; NA]
Soziale Funktion	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	40/125 (32,0) 12,19 [3,06; NA]	16/40 (40,0) 4,83 [1,25; NA]
Endpunktkategorie Verträglichkeit			
Gesamt UE (ergänzend dargestellt)	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	165/165 (100,0%) 0,07 [NA; NA]	40/40 (100,0%) 0,07 [0,07; 0,10]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	156/165 (94,5%) 0,20 [0,16; 0,23]	37/40 (92,5%) 0,20 [0,10; 0,85]
Schwerwiegende UE	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	107/165 (64,8%) 4,34 [3,02; 7,13]	24/40 (60,0%) 3,94 [0,85; 8,54]
UE, die zum Therapieabbruch führen	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	2/165 (1,2%) NA [NA; NA]	0/40 (0,0%) NA [NA; NA]
a: Datenschnitt (16.03.2022)			
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensions Questionnaire Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Ereignisse; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NA: nicht verfügbar; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PGI-S: Patient Global Impression of Severity; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie MajesTEC-1 zeigen in der Gesamtschau in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität übereinstimmende Vorteile für Teclistamab. Teclistamab zeigt bei dem im Anwendungsgebiet untersuchten mehrfach vorbehandelten Patientenkollektiv nicht nur ein hohes und rasches Ansprechen, sondern zudem auch ein langanhaltendes und sehr tiefes Ansprechen. Des Weiteren zeigt sich unter der Therapie mit Teclistamab eine besonders langanhaltende progressionsfreie Überlebenszeit. Hierdurch ergibt sich ein therapierelevanter Nutzen bei gleichzeitiger Verbesserung krankheitsbedingter Symptome und gesundheitsbezogener Lebensqualität.

Hinsichtlich der Sicherheit zeigt Teclistamab ein vorhersehbares und kontrollierbares Nebenwirkungsprofil, das hauptsächlich unerwünschte Ereignisse umfasst, die in der Regel reversibel sind und nicht zu einem Abbruch der Therapie mit Teclistamab führen. Die unerwünschten Ereignisse lassen sich in der Versorgungsrealität durch sensibles Monitoring und adäquate Behandlung kontrollieren. Neue Therapien stellen eine Herausforderung in Hinblick auf den Umgang mit Nebenwirkungen dar. Bei der zulassungsbegründenden Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine Studie zur Erstanwendung am Menschen. Der Umgang mit innovativen Substanzen erfordert ein besonders umsichtiges Reagieren auf Veränderungen des Zustands der Studienteilnehmer, wobei sich ein routinierter Umgang mit Substanzen eines neuen Wirkmechanismus erst im Laufe der Zeit einstellt. Die Maßnahmen im Studienprotokoll bezüglich der Nebenwirkungen wurden kontinuierlich an neue Erkenntnisse und veränderte Bedingungen (z. B. die COVID-19 Pandemie) angepasst. Die derzeit generierten Erfahrungen in der Anwendung von Teclistamab auch außerhalb der Studie ermöglichen einen sichereren Umgang mit dem für den Wirkstoff spezifischen Nebenwirkungsprofil. Dazu gehören unter anderem die prophylaktische Substitution von IVIG zur Behebung des Antikörpermangels, die prophylaktische Gabe von Tocilizumab zur Verminderung des Auftretens eines Zytokin-Freisetzungssyndroms die Verlängerung des Dosierungsintervalls auf ein zweiwöchentliches Schema.

Insgesamt stellt Teclistamab bedingt durch den neuen Wirkmechanismus eine zusätzliche, äußerst wertvolle Therapieoption für mehrfach vorbehandelte Patienten dar, die auch bei Mehrfachresistenzen eingesetzt werden kann. Insbesondere in hinteren Therapielinien beim Vorliegen einer mehrfach-refraktären Erkrankung ergibt sich ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf, da aufgrund der Mehrfachresistenzen die verbleibenden therapeutischen Optionen mit einer kürzeren Remissionszeit und einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergehen, den die Behandlung mit Teclistamab adressiert. Mit Teclistamab kann nicht nur eine hohe Ansprechrate, sondern auch ein tiefes und dauerhaftes Ansprechen erreicht werden, das mit klinisch erwartbaren und kontrollierbaren Nebenwirkungen einhergeht.

In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz ergibt sich für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet aufgrund der einarmigen zulassungsbegründenden Studie MajesTEC-1 **kein Beleg für einen Zusatznutzen** für Teclistamab.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Modul 4A des vorliegenden Dossiers beantwortet gemäß § 35a SGB V die Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Teclistamab als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte entsprechend den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung werden im Folgenden konkretisiert:

Patientenpopulation

Die für die Fragestellung in Betracht kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor sowie einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Intervention

Die in diesem Dossier dargestellte Intervention ist der bispezifische Antikörper Teclistamab. Teclistamab ist gemäß Fachinformation anzuwenden (1).

Vergleichstherapie

Die Janssen-Cilag GmbH nahm am 10.06.2020 für den Wirkstoff Teclistamab in der Indikation erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräche beim G-BA in Anspruch (Vorgangsnummern 2020-B-041 (9)). Mit dem Schreiben vom 13.04.2022 teilte der G-BA eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) mit (2022-B-031-z(2020-B-041) (10)). Mit dem Beschluss von Melphalanflufenamid vom 16.03.2023 (11) nahm der G-BA weitere Arzneimittelkombinationen in die zVT auf. Die neu benannte zVT für das gegenständliche Anwendungsgebiet lautet:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bortezomib Monotherapie
- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Bortezomib + Dexamethason
- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib + Dexamethason
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
- Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason
- Lenalidomid + Dexamethason
- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)
- Melphalan
- Doxorubicin
- Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison)

- Vincristin
- Dexamethason
- Prednisolon
- Prednison
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zVT.

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt gemäß dem 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (12) anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte. Die endpunktspezifische Beschreibung der unmittelbaren Patientenrelevanz befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung wird die bestverfügbare Evidenz herangezogen. Dabei wird die Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerfO des G-BA zugrunde gelegt (12). Vorrangig werden für den Nachweis des Zusatznutzens randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien (RCT) der Evidenzstufe 1b berücksichtigt. Sofern Evidenz dieser Güte nicht identifiziert wird, werden Studien niedrigerer Evidenzstufen berücksichtigt. Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wird anhand des Verzerrungspotentials bewertet (siehe Anhang 4-F).

Die Zulassung von Teclistamab im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte basierend auf der einarmigen, kombinierten Phase I/II-Studie 64007957MMY1001 (im Folgenden MajesTEC-1). Es werden Nachweise der besten verfügbaren Evidenzstufe eingereicht, der Evidenz der einarmigen Studie MajesTEC-1.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur

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

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der in diesem Dossier adressierten Fragestellung geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind daher wie folgt definiert und begründet:

Patientenpopulation

Die für die Fragestellung in Betracht kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor sowie einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Intervention

Für die Nutzenbewertung werden solche Studien als geeignet betrachtet, in denen Teclistamab entsprechend der Fachinformation verabreicht wurde.

Vergleichstherapie

Die Janssen-Cilag GmbH nahm am 10.06.2020 für den Wirkstoff Teclistamab in der Indikation erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom nach § 8 AM-NutzenV ein Beratungsgespräche beim G-BA in Anspruch (Vorgangsnummern 2020-B-041 (9)). Mit dem Schreiben vom 13.04.2022 teilte der G-BA eine Änderung der zVT mit (2022-B-031-z (2020-B-041)) (10)). Mit dem Beschluss von Melphalanflufenamid vom 16.03.2023 und dessen Veröffentlichung im Bundesanzeiger (11) passte der G-BA die zVT an. Die neu benannte zVT für das gegenständliche Anwendungsgebiet lautet:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bortezomib Monotherapie
- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Bortezomib + Dexamethason
- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib + Dexamethason
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
- Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)

- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason
- Lenalidomid + Dexamethason
- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)
- Melphalan
- Doxorubicin
- Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison)
- Vincristin
- Dexamethason
- Prednisolon
- Prednison
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zVT.

Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzen gegenüber der zVT werden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein. Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

Der Einschluss des Studientyps orientiert sich an der Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerfO des G-BA und berücksichtigt solche, welche mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind (12).

Publikationstyp

Es werden Vollpublikationen oder verfügbare Berichte berücksichtigt, die den Kriterien der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-, Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)- bzw. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)-Statements genügen und so eine

Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen. Ausgeschlossen werden Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation. Ebenfalls ausgeschlossen werden Abstracts oder Poster sowie Reviews.

Studienstatus

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

Die Tabelle 4-2 gibt eine abschließende Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien sowie deren Begründung.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor sowie einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	E1	Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	A1	Konsistenz der Studienpopulation mit der Fachinformation (1)
Intervention	Teclistamab – Verabreichung gemäß Fachinformation	E2	Intervention abweichend, Verabreichung nicht gemäß Fachinformation	A2	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation (1)
Vergleichstherapie	Patientenindividuelle Therapie in Übereinstimmung mit der im Anwendungsgebiet vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie	E3	Vergleichstherapie abweichend	A3	Zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet (11)
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung von <ul style="list-style-type: none"> - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Sicherheit und Verträglichkeit 	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet	A4	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA (12)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung		
Studientyp	RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	E5	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	A5	Gemäß 4. Kapitel, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 Verfo des G-BA ist die Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten (Evidenzklasse Ib)
	Nicht randomisierte, vergleichende, klinische Studien		Studien, die nicht vergleichend oder nicht klinisch sind		Falls keine RCT identifiziert werden, wird auf die nächstmögliche verfügbare Evidenz zurückgegriffen.
	Nicht-vergleichende, klinische Studien		- Nicht klinische Studien - Case Reports		Falls keine vergleichenden klinischen Studien identifiziert werden, wird auf die nächstmögliche verfügbare Evidenz zurückgegriffen.
Studiendauer	Jede Studiendauer	E6	Nicht anwendbar	A6	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudiendauer häufig nicht vorgesehen ist
Publikationstyp ^a	- Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT- oder TREND-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen - Doppelpublikation mit Mehrinformation	E7	Review, Abstract, Poster	A7	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel Verfo G-BA (12)
Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	E8	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	A8	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung
Publikations-sprache	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	E9	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	A9	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
			<p>a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche auftreten, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen, da diese im Rahmen der Studienregistersuche berücksichtigt und selektiert werden.</p> <p>Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SGB: Sozialgesetzbuch; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; VerFO: Verfahrensordnung</p>

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt

werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen werden systematische bibliografische Literaturrecherchen durchgeführt. Diese erfolgen für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Für die Recherchen wird auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) nach relevanten Treffern gesucht. Für jede Datenbank wird eine individuell adaptierte Suchstrategie unter Verwendung der spezifischen Thesauri und von Synonymen entwickelt. Die Suchstrategie ist jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wird dabei an die jeweilige Datenbank angepasst.

Es wird nach Studien mit der Intervention Teclistamab und den entsprechenden Synonymen gesucht (Suchzeitpunkt: 01.06.2023). Aufgrund der überschaubaren Anzahl von Treffern wird auf eine weitere Einschränkung auf Suchblöcke nach PICO-Schema verzichtet. Die Treffer für diese umfassende Recherche werden gemäß den Selektionskriterien sowohl für die Identifizierung von RCT als auch der weiteren Untersuchungen herangezogen.

Es werden ausschließlich in Fachzeitschriften veröffentlichte Vollpublikationen berücksichtigt. Die relevanten Publikationen werden anschließend wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben selektiert. Die Ergebnisse der einzelnen Literaturrecherchen sind in den Abschnitten 4.3.1.1.2 und 4.3.2.3.1.2 dargestellt.

Die detaillierte Suchstrategie separat für die jeweilige Datenbank ist in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern /

Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

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

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

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

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

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

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

Neben der bibliografischen Literaturrecherche werden zur Identifizierung von relevanten Studien für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>), Clinical Trial Information System (CTIS; <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>) sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP; <https://trialsearch.who.int>) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt: 01.06.2023).

Ebenso werden das Arzneimittelinformationssystem (AMIce; <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>) und das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA, (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)) (Suchzeitpunkt: 08.08.2023) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

Die Suchen werden an die jeweilige Datenbank angepasst. Nach Teclistamab wird mit dem Wirkstoffnamen, dem Handelsnamen Tecvayli® und der Produktbezeichnung (JNJ-64007957) gesucht.

Die detaillierten Suchstrategien für das jeweilige Studienregister sind in Anhang 4-B dokumentiert und die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu

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

Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter Studien aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wird die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 08.08.2023). Als Suchbegriffe werden der Wirkstoff (Teclistamab, der Markenname (Tecvayli®), die Produktbezeichnung (JNJ-64007957) und die Studienbezeichnungen (MajesTEC-1, 64007957MMY1001) verwendet. Im ersten Schritt werden die Suchergebnisse auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt. In einem zweiten Schritt erfolgt, wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben, die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet. Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.2.3.1.4 dargestellt

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliographische Literaturrecherche

Die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Bei Unklarheiten wird im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt sind. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) durch zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Studien ausgeschlossen,

deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachten, werden anhand der Angaben in ihrem Registereintrag auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz hin geprüft. Im ersten Schritt werden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wird das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, werden in einem zweiten Schritt alle vorliegenden Module 4 des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F werden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene gemäß der vom G-BA oben beschriebenen Vorgaben extrahiert und dokumentiert. Diese werden dann zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien herangezogen.

A: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene fließen Aspekte des Studiendesigns für nicht randomisierte Vergleiche ein, u. a. die Verblindung von Studienteilnehmer und behandelnden Personen. Des Weiteren wird untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorliegen. Hierzu werden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im Statistischen Analyseplan und in Studienregistern verglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, wird die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Methodik und Studiendurchführung, ggf. auch von Interimsanalysen und nachträglichen Änderungen, werden

beurteilt. Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen.

B: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene werden Aspekte u. a. zur Verblindung, zur Umsetzung des ITT-Prinzips (ITT: Intention to treat), zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung des Endpunkts und sonstige, potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorzunehmen.

C: Kategorisierung der Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und niedrig. Da keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorgenommen wird, erfolgt auch keine Kategorisierung der Ergebnissicherheit.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Informationen zur eingeschlossenen offenen, einarmigen Phase I/II-Studie MajesTEC-1 werden anhand der Items 1 bis 22 des TREND-Statements dargestellt (Anhang 4-E). Weitere Charakteristika der eingeschlossenen Studie sind dem Abschnitt 4.3.2.3.2 zu entnehmen. Als

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

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

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

Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik wird das Studienprotokoll, der Statistische Analyseplan sowie der Studienbericht herangezogen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossene Studie MajesTEC-1 werden folgende Baseline-Charakteristika zur Charakterisierung der Studienteilnehmer in Abschnitt 4.3.2.3.2 dargestellt:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnizität
- Gewicht
- Größe
- Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) zu Baseline

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Myelom-Typ gemäß Immunfixation oder Bestimmung der freien Leichtketten (Free Light Chain, FLC) im Serum
- Messbare Erkrankung gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG)
- Internationales Staging System (International Staging System; ISS)-Stadium
- Überarbeitetes Internationales Staging System (Revised International Staging System; R-ISS)-Stadium
- Zeit von der Diagnose bis zur ersten Gabe
- Anzahl der lytischen Knochenläsionen
- Anzahl der extramedullären Plasmozytome
- Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)
- Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie)
- Prozentualer Anteil Plasmazellen (Aspirat)
- Zytogenetisches Risiko
- Knochenmarkzellularität

Therapiehistorie

- Anzahl vorangegangener Therapielinien
- Art der vorangegangenen Therapie
 - Vorangegangene Therapie mit einem Proteasominhibitor (PI)
 - Bortezomib
 - Carfilzomib
 - Ixazomib
 - Vorangegangene Therapie mit einem Immunmodulator (Immunomodulatory imide Drug, IMiD)
 - Lenalidomid
 - Pomalidomid
 - Thalidomid
 - Vorangegangene Therapie mit Cluster of Differentiation 38 (CD38)-Antikörper
 - Daratumumab
 - Isatuximab
 - Vorangegangene Anti-B-Zell-Reifungsantigen (B Cell Maturation Antigen, BCMA)-Therapie (nur für Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert*)

- Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate, ADC)
- Chimärer Antigen-Rezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells, CAR-T)
- Vorangegangene Therapie mit Selinexor
- Vorangegangene Therapie mit Melphalan-Flufenamid
- Vorangegangene Therapie mit einem PI und IMiD
- Vorangegangene Therapie mit einem PI und IMiD und Anti-CD-38-Antikörper
- Fünffach-exponiert
- Vorangegangene Transplantation
 - autologe Stammzelltransplantation (ASCT)
 - allogene Stammzelltransplantation (AlloSCT)
- Vorangegangene Strahlentherapie
- Vorangegangene tumorbedingte Operation/Prozedur

Refraktärität

- Refraktärität gegenüber einer der vorangegangenen Therapien
- Refraktärität gegenüber
 - PI
 - IMiD
 - Anti-CD38-Antikörper
 - Anti-BCMA
 - ADC
 - CAR-T
 - Doppelt-refraktär (PI und IMiD)
 - Dreifach-refraktär (PI und IMiD und Anti-CD38-Antikörper)
 - Fünffach-refraktär (2 PI und 2 IMiD und Anti-CD-38-Antikörper)
- Refraktärität gegenüber der letzten vorangegangenen Therapielinie
- Refraktärität gegenüber einzelnen Substanzen

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validierung und Operationalisierung der erhobenen Endpunkte

In dem vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten dargestellt. Eine Beschreibung der eingeschlossenen Endpunkte zur Darstellung

der jeweiligen Nutzenkategorien hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der in der Studie MajesTEC-1 erhobenen Endpunkte findet sich in nachfolgenden Abschnitten.

Es werden die folgenden Endpunkte dargestellt:

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben
- **Morbidität**
 - Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)
 - Ansprechen
 - Zeit bis zum Ansprechen
 - Dauer des Ansprechens
 - Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
 - Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD)-Negativitätsrate
 - EuroQol-5 Dimensions Questionnaire Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Symptomskalen
 - Patient Global Impression of Severity (PGI-S)
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
- **Verträglichkeit**
 - Unerwünschte Ereignisse

4.2.5.2.2.1 Mortalität

4.2.5.2.2.1.1 Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des *Gesamtüberlebens*, d. h. die Verzögerung des Todes, ist ein unbestritten patientenrelevanter Endpunkt und stellt in onkologischen und angrenzenden Erkrankungen ein essenzielles Therapieziel dar (13, 14). Das Gesamtüberleben wird unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Patienten bzw. der behandelnden Personen erhoben und ist klar definiert (Tod jeglicher Ursache zählt als Ereignis).

Validität

Der patientenrelevante Endpunkt *Gesamtüberleben* in der Kategorie Mortalität unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Die Validität ist daher auch bei Studien mit einem offenen Studiendesign gegeben.

Operationalisierung

Der Endpunkt *Gesamtüberleben* ist in der Studie MajesTEC-1 operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation und dem Datum des Todes des Studienteilnehmers jeglicher Ursache.

4.2.5.2.2 Morbidität

4.2.5.2.2.1 Progressionsfreies Überleben

Patientenrelevanz

Das *Progressionsfreie Überleben* gilt neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit als zentrales Therapieziel im Multiplen Myelom (15, 16) und wird von regulatorischen Behörden als Wirksamkeitsendpunkt in klinischen Studien in der Onkologie bevorzugt (17, 18). Die klinische Relevanz ist gegeben, da unbehandelte bzw. unzureichend behandelte Patienten unter belastenden und schmerzhaften Symptomen oder lebensbedrohlichen Komplikationen leiden (19). Des Weiteren ist der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* geeignet, um auch bei Studien mit kleinen Fallzahlen oder einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Therapie zu ermöglichen (20). Die unmittelbare Patientenrelevanz im Sinne der oben genannten Kriterien wird aufgrund der Operationalisierung der Progressionsparameter kontrovers diskutiert.

Validität

Die Feststellung der Progressionsfreiheit erfolgt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC), gemäß Parametern zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basierend auf den IMWG-Kriterien, deren Validität bestätigt ist (21). Somit ist die Feststellung des *Progressionsfreien Überlebens* eindeutig definiert und unterliegt keiner subjektiven Interpretation.

Operationalisierung

Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* ist in der Studie MajesTEC-1 operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien (21) oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.

4.2.5.2.2.2 Ansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens

Patientenrelevanz

Das Erreichen eines bestmöglichen *Ansprechens* mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen ist das erste Ziel der Behandlung (16). Das *Ansprechen* auf die Therapie misst die Reduktion der Myelomzellen im Knochenmark und ist

der früheste messbare Erfolg einer Behandlung, das darüber hinaus auch Auskunft über die Wirksamkeit und Prognose einer Therapie gibt. Die Reduktion der Myelomzellen bzw. deren Verschwinden drückt sich primär in einer Senkung des M-Proteins im Blut oder Serum aus. Das Ansprechen soll möglichst rasch und umfassend erfolgen, weshalb die *Zeit bis zum Ansprechen* ein zusätzlicher relevanter Wirksamkeitsendpunkt in der Therapie des Multiplen Myeloms ist. Beide Endpunkte sind relevant für die Entscheidung über die Fortführung der eingeleiteten Therapie. Ein Ansprechen ist mit einer Senkung der Tumorlast, der komplikationsauslösenden Substanzen im Blut und somit einer Senkung der krankheitsspezifischen Ereignisse verbunden. Je länger die Zeitspanne, in der die Gefahr eines Fortschreitens der Erkrankung reduziert wird, anhält, desto mehr profitiert der Patient. Deshalb ist die *Dauer des Ansprechens* auch ein Beleg für die Wirkung der Therapie und ein essenzielles Therapieziel in der Behandlung des Multiplen Myeloms. Sowohl die Art bzw. Tiefe des *Ansprechens* als auch die *Dauer des Ansprechens* sind prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten (22) und essenziell für die Ausrichtung weiterer Therapieoptionen des Patienten.

Die Endpunkte, die das Ansprechen betreffen, werden zur Unterstützung der Evidenz berichtet.

Validität

Die IMWG-Kriterien (21), die für die Bestimmung der *Ansprechraten*, der *Zeit bis zum Ansprechen* und der *Dauer des Ansprechens* herangezogen werden, sind international anerkannt und werden in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) aufgeführt (16). Die Validität der das Ansprechen betreffenden Endpunkte ist somit gegeben.

Operationalisierung

Der Endpunkt *Gesamtansprechrates ORR* (Overall Response Rate) ist in der Studie MajesTEC-1 operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation, jedoch vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie gemäß den IMWG-Kriterien von 2016 (21) ein partielles Ansprechen (Partial Response, PR) oder besser erreicht haben. Weiterhin wird der Anteil der Studienteilnehmer bestimmt, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation ein *komplettes Ansprechen* (*Complete Response, CR*) oder *besser*, ein *sehr gutes partielles Ansprechen* (*Very Good Partial Response, VGPR*) oder *besser*, ein *stringentes komplettes Ansprechen* (*stringent Complete Response, sCR*), ein *CR*, ein *VGPR* oder ein *PR* erreicht haben.

Der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ist in der Studie MajesTEC-1 operationalisiert als die *Zeit* zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und der ersten Wirksamkeitsevaluation, zu welcher der Studienteilnehmer alle Kriterien für ein PR oder besser erreicht.

Der Endpunkt *Zeit bis zum besten Ansprechen* ist in der Studie MajesTEC-1 operationalisiert als die *Zeit* zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und der ersten Wirksamkeitsevaluation, zu welcher der Studienteilnehmer die Kriterien für das individuell beste erreichte Ansprechen (PR, VGPR, CR oder sCR) erreicht.

Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* ist in der Studie MajesTEC-1 operationalisiert als die Zeit zwischen dem Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (PR oder besser) und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression bzw. dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.

4.2.5.2.2.3 Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Patientenrelevanz

Nach dem Erreichen der bestmöglichen Remission ist ein zentrales Ziel der Behandlung von Patienten, bei denen Symptomkontrolle und die Normalisierung von myelombedingten Komplikationen erreicht wurden, den Eintritt von körperlichen Schädigungen wie z. B. Organversagen, Knochenbrüche, Infektionen und einen anämischen Zustand, zu verhindern bzw. so lange wie möglich zu verzögern. Sofern vor dem Hintergrund einer patientenindividuellen klinischen Beurteilung eine Krankheitsdynamik droht, die zum Teil lebensgefährliche Komplikationen zur Folge hat, muss eine nachfolgende Myelomtherapie eingeleitet werden. Ein tiefes und nachhaltiges Ansprechen verzögert diesen Zeitpunkt. Wie auch in der mündlichen Anhörung zu einer CAR-T Zelltherapie in der bewertungsrelevanten Indikation durch klinische Experten bestätigt wurde, stellt ein therapiefreies Intervall ein von Patienten und behandelnden Ärzten angestrebtes Ziel von herausragender Bedeutung und eigenständiger Patientenrelevanz dar (23).

Validität

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 6. Mai 2014 weist der G-BA auf die Schwierigkeit in der Operationalisierung dieses Endpunktes aufgrund der starken Abhängigkeit von individuellen Patienten-Arzt-Entscheidungen hin (24). Dadurch wird nicht die Patientenrelevanz des Endpunktes an sich infrage gestellt. Es bestehen jedoch Schwierigkeiten in der Operationalisierung des Endpunktes, die vor allem in der Dokumentation der patientenindividuellen Therapieentscheidung liegen.

Operationalisierung

Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* ist in der Studie MajesTEC-1 operationalisiert als die Zeit zwischen dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation und dem Datum des Beginns der nächsten Therapielinie (nachfolgende Myelomtherapie).

4.2.5.2.2.4 MRD-Negativitätsrate

Patientenrelevanz

Klinisches Ansprechen gilt als primäres und unter innovativen Therapien zunehmend erreichtes Therapieziel in der Behandlung des Multiplen Myeloms (25). Allerdings ist eine komplette Remission noch kein Nachweis für eine vollständige Eliminierung der Myelomzellen. Diese Tiefe des Ansprechens kann durch die MRD-Negativitätsrate festgestellt werden und fungiert im Vergleich zur Ansprechrate verlässlicher als prognostischer Faktor für eine verzögerte Krankheitsprogression und ein verlängertes Gesamtüberleben (26). Patienten mit einem kompletten Ansprechen und dem Nachweis einer MRD-Negativität zeigen gegenüber Patienten mit einem kompletten Ansprechen ohne MRD-Negativität eine Verdopplung des PFS und eine

deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens (27, 28). Das verminderte Sterberisiko steht als patientenrelevanter Endpunkt in direktem Zusammenhang mit der Tiefe des Ansprechens (22). Infolge der Korrelation einer MRD-Negativität mit einem verlängerten PFS und Gesamtüberleben stellt die MRD-Negativität ein valides Surrogat für die Überlebenszeit von Patienten mit Multiplem Myelom dar (29). Auch die Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO) (30), des National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) (31) sowie die S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (15) empfehlen die Messung der MRD-Negativität in klinischen Studien.

Nach Ansicht des G-BA handelt es sich bei dem Endpunkt MRD-Negativitätsrate um einen asymptomatischen Befund, welcher auf Laborparametern basiert und daher nicht unmittelbar patientenrelevant ist. Der prognostische Stellenwert der MRD-Negativitätsrate sei für das Multiple Myelom noch unklar. Da es sich trotzdem um einen relevanten Prognosefaktor im Multiplen Myelom handeln kann, befürwortet der G-BA die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt im Dossier (32). Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate wird daher zur Unterstützung der Evidenz berichtet.

Validität

Bei dem Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* handelt es sich um einen validen Endpunkt im Rahmen klinischer Studien. Ausstehend ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt eine Validierung als Surrogatendpunkt.

Operationalisierung

Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* ist in der Studie MajesTEC-1 operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der initialen Dosis und vor Krankheitsprogression oder der Initiation einer nachfolgenden Myelomtherapie einen *MRD-Negativitätsstatus von 10^{-5} bzw. 10^{-6}* erreichen.

4.2.5.2.2.5 EQ-5D VAS

Das Instrument EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt.

Die erste Komponente, ein deskriptiver Teil, setzt sich aus fünf Dimensionen mit je drei oder fünf Antwortmöglichkeiten (EuroQoL-5 Dimensions 3 or 5 Levels; EQ-5D-3L oder EQ-5D-5L) zu verschiedenen Aspekten zur Beurteilung der Lebensqualität zusammen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst). Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet. Die zweite Komponente ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala. Auf dieser 20 cm langen Skala haben die Befragten die Möglichkeit, ihren aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) selbst einzuschätzen. Es liegen für den EQ-5D in zahlreichen Indikationen und Bevölkerungsgruppen (nach Geschlecht, Alter und Nationalität) Normwerte

vor, die eine objektive Interpretation der Ergebnisse gewährleisten (33), unter anderem für Deutschland (34).

Patientenrelevanz

Mit der *EQ-5D VAS* gibt der Patient selbst Auskunft über seinen Gesundheitszustand. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV (35) ist der Nutzen eines Arzneimittels gegeben, wenn patientenrelevante therapeutische Effekte insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden können. Die Patientenrelevanz ist damit für die *EQ-5D VAS* zweifelsfrei gegeben. Der mittels der *EQ-5D VAS* ermittelte Gesundheitszustand wird vom G-BA in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren (z. B. Avelumab (36)) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

Validität

Das Erhebungsinstrument EQ-5D ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands weitverbreitet (37). Der G-BA hat das Instrument auch mit beiden Komponenten bereits anerkannt (38). Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes Instrument, einfach in der Handhabung und für verschiedene Länder und unterschiedliche Patientengruppen validiert (39). Da in dieser Nutzenbewertung ausschließlich die *EQ-5D VAS* ausgewertet wird, beschränkt sich die Darstellung der Validität und Operationalisierung auf ebendiese.

Die *EQ-5D VAS* wurde von König et al. in einer Studie mit 152 Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen validiert. Dabei erhalten die Patienten die generischen Erhebungsinstrumente EQ-5D und Short Form (SF)-36 sowie einen krankheitsspezifischen Fragebogen (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) (40). Untersucht wurden die Konstruktvalidität, die Kriteriumsvalidität, die Test-/Retest-Reliabilität sowie die Responsivität. Durch die Validierungsstudie von König et al. (40) kann das Erhebungsinstrument *EQ-5D VAS* als validiert angesehen werden. Dieses wird durch Validierungsstudien in anderen Indikationen bestätigt (Rheumatoide Arthritis (41), Ösophaguskarzinom (42)). Als generisches Instrument ist die *EQ-5D VAS* vom G-BA in den Tragenden Gründen von zahlreichen anderen hämatologischen Erkrankungen (z. B. Ibrutinib, (43)) bei der Ableitung des Zusatznutzens herangezogen worden und ist als valide anzusehen.

Operationalisierung

In der Studie MajesTEC-1 ist die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie, gemessen mittels *EQ-5D VAS* als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline operationalisiert. Die Zeitpunkte für die jeweils vor allen anderen Prozeduren stattfindende Erhebung des Instruments EQ-5D-5L und damit auch der *EQ-5D VAS* durch den Studienteilnehmer sind wie folgt:

- Zeitpunkt des Screenings (≤ 28 Tage vor der ersten Step-up Dosis) (nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung vor allen für den Tag der Erhebung geplanten Prozeduren) (Baseline)
- An Tag 1 (-48 Stunden) eines jeden geraden Zyklus (z. B. Tag 1 von Zyklus 2, 4, 6, 8, 10, bis Zyklus 28) bis zum Eintritt einer Krankheitsprogression oder einer Abschlussuntersuchung
- Zum Behandlungsende: ≤ 30 Tage (+7 Tage) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor Beginn einer neuen Therapie, je nachdem, was zuerst eintritt

In diesem Dossier werden die klinisch bedeutsamen Veränderungen durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung dargestellt. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (44). Dies ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 6.1 (13), das bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetigen Daten die Responderanalysen heranzieht.

Die Auswertungen der Responderanalysen werden gemäß den Vorgaben der Modulvorlage und damit der VerfO (12) durchgeführt, die denjenigen im IQWiG Methodenpapier 6.1 (13) entsprechen. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird dementsprechend ein Responsekriterium in Höhe von 15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments verwendet. Dieses sind für die *EQ-5D VAS* 15 Punkte.

Es werden die *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* bzw. *Verschlechterung* und die *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung* bzw. *Verschlechterung* dargestellt.

4.2.5.2.2.2.6 EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung von Lebensqualität und Symptomen. Das Instrument EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) umfasst 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden:

Multi-Item-Symptomskalen

- Fatigue (3 Fragen)
- Schmerz (2 Fragen)
- Übelkeit/Erbrechen (2 Fragen)

Single-Item Symptomskalen

- Dyspnoe
- Appetitlosigkeit
- Insomnie
- Obstipation

- Diarrhoe
- Finanzielle Schwierigkeiten

Die Symptomskalen werden den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Das Single-Item Finanzielle Schwierigkeiten ist im Kontext der frühen Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher nicht dargestellt (45).

Funktionsskalen

- Physische Funktion (5 Fragen)
- Kognitive Funktion (2 Fragen)
- Emotionale Funktion (4 Fragen)
- Soziale Funktion (2 Fragen)
- Rollenfunktion (2 Fragen)

Zusätzlich bilden zwei Fragen die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese und die Funktionsskalen werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1 = Sehr schlecht, bis 7 = Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte). Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (46) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl bedeutet einen höheren (besseren) Allgemeinen Gesundheitszustand, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptommiveau (46).

Patientenrelevanz

Symptomatik per se gilt gemäß der Verfo des G-BA (12)) als patientenrelevant. Die mittels des onkologiespezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhobene Symptomatik wird vom G-BA in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren in der Onkologie (z. B. Abemaciclib (47)) und in der Hämatologie (z. B. Venetoclax (44)) und auch in der bewertungsgegenständlichen Indikation Multiples Myelom (z. B. Elotuzumab (48), Carfilzomib (49), Daratumumab (50, 51)) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

Validität

Eine der ersten Veröffentlichungen zum EORTC QLQ-C30 in Hinblick auf die Validität des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 stammt aus dem Jahr 1993 (52). In der der Publikation zugrunde liegenden Studie wurden 305 Patienten mit Lungenkrebs gebeten, das Erhebungsinstrument vor und ein weiteres Mal während der Behandlung auszufüllen. Ziel war es, die Reliabilität und die Validität des Instruments zu überprüfen. Zusätzlich wurde die Multitrait-Skalierungsanalyse (53) angewendet, mit der untersucht wird, ob die einzelnen Elemente, aus denen der EORTC QLQ-C30 besteht, zu einem begrenzten Satz von summierten

Skalen zusammengefasst werden können, ob also die Konstruktvalidität gegeben ist. Konvergenzvalidität und diskriminante Validität sind zwei fundamentale Aspekte der Konstruktvalidität (54). Durch die Validierungsstudie von Aaronson et al. (52) kann das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 als validiert angesehen werden. Für die Validität des Fragebogens ist es wichtig, ob die Fragen und Antwortkategorien der Fragebögen zur Selbsteinschätzung für die Patienten und für diejenigen, die die Daten berichten und interpretieren, dieselbe Bedeutung haben. Dieser Frage geht die Studie von Groenvold et al. nach (55). Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen ebenfalls die Validität des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30. Neben den genannten Validierungsuntersuchungen ist für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 auch die Test- / Retest-Reliabilität untersucht worden (56). Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Test- / Retest-Reliabilität ebenfalls gegeben ist.

Auch für Patienten mit Multiplem Myelom ist das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 validiert (57). Die Patienten mit neudiagnostiziertem Multiplem Myelom erhalten vor der Behandlung und in den Monaten 1, 6, 12, 24, 36 und 48 das Erhebungsinstrument zum Ausfüllen. Das zur Bestimmung der Reliabilität herangezogene Cronbach's alpha liegt für alle Skalen mit Ausnahme der Rollenfunktion oberhalb von 0,7, sodass die Reliabilität gegeben ist. Die klinische Validität ist ebenfalls gegeben, da die Skalen des Erhebungsinstrumentes in der Lage sind, zwischen dem Krankheitsstadium des Patienten (WHO-Status, Stadium nach Durie&Salmon) zu unterscheiden. Die Responsivität des Instruments ist ebenfalls gegeben, da sich die Veränderung des klinischen Status durch die Therapie (Ansprechen, Stabile Erkrankung, Krankheitsprogression) durch das Erhebungsinstrument widerspiegelt. Somit gilt der EORTC QLQ-C30 auch für Patienten mit Multiplem Myelom reliabel und valide.

Operationalisierung

In der Studie MajesTEC-1 wird die Änderung in den *Symptomskalen* unter der Therapie, gemessen mittels *EORTC QLQ-C30* operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für die jeweils vor allen anderen Prozeduren stattfindende Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer können dem Abschnitt 4.2.5.2.2.2.5 entnommen werden.

In diesem Dossier werden die klinisch bedeutsamen Veränderungen durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung dargestellt. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (44). Dies ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 6.1 (13) das bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetigen Daten die Responderanalysen heranzieht.

Die Auswertungen der Responderanalysen werden gemäß den *Antworten auf häufig gestellte Fragen pharmazeutischer Unternehmer – Dossiererstellung* zur Darstellung der klinischen Relevanzschwellen im Dossier für die Erhebungsinstrumente der EORTC durchgeführt (58). Demnach ist für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 und die entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodule ein Responsekriterium von 10 Punkten

für die Responderanalysen anzuwenden. Dieses weicht damit von den Vorgaben der Modulvorlage und damit der Verfo (12) sowie den Vorgaben im IQWiG Methodenpapier 6.1 (13) ab, bei denen zur Beurteilung der klinischen Relevanz ein Responsekriterium in Höhe von 15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments verwendet wird.

Es werden die *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* bzw. *Verschlechterung* und die *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung* bzw. *Verschlechterung* dargestellt.

4.2.5.2.2.2.7 PGI-S

Das Erhebungsinstrument *Patient Global Impression of Severity (PGI-S)* ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Erhebung der Schwere einer Erkrankung. Es besteht aus einem Item, das die Bewertung der Wahrnehmung von Krankheitssymptomen durch den Patienten ermöglicht. Die folgenden 5 Antwortoptionen auf einer Likert-Skala sind möglich: „Sehr stark“ (4 Punkte), „Stark“ (3 Punkte), „Moderat“ (2 Punkte) und „Gering“ (1 Punkt) und „Nicht vorhanden“ (0 Punkte) (5). Die Skalenspannweite beträgt somit 4 Punkte.

Patientenrelevanz

Mit dem PGI-S gibt der Patient selbst Auskunft über die Schwere seiner Erkrankung. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV (35) ist der Nutzen eines Arzneimittels gegeben, wenn patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden können. Die Patientenrelevanz ist damit für den PGI-S zweifelsfrei gegeben. Die mittels dem PGI-S ermittelte Schwere der Erkrankung wird vom G-BA im Rahmen verschiedener Nutzenbewertungsverfahren (z. B. Dapagliflozin (59) bzw. Avapritinib (60)) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt

Validität

Das Erhebungsinstrument PGI ist das patientenberichtete Gegenstück zur Clinical Global Impression Skala (CGI), die 1976 vom National Institute of Mental Health veröffentlicht wurde. Während der CGI in der Veröffentlichung von 1976 aus 4 Items bestand, besteht der PGI nur aus einem Item mit dem Titel "Global Improvement", das als patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome; PRO) angepasst wurde. Der Patient muss aus den Antwortmöglichkeiten diejenige auswählen, die die Schwere seiner Erkrankung im Vergleich zu einem früheren Zeitpunkt am genauesten beschreibt. Der PGI-S wurde bereits in verschiedenen Indikationen validiert und zeigt eine hohe Konstruktvalidität (61-64).

Operationalisierung

In der Studie MajesTEC-1 wird die Änderung der Schwere der Erkrankung unter der Therapie gemessen mittels *PGI-S* operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für die jeweils vor allen anderen Prozeduren stattfindende Erhebung des Instruments *PGI-S* durch den Studienteilnehmer können dem Abschnitt 4.2.5.2.2.2.5 entnommen werden).

In diesem Dossier werden die klinisch bedeutsamen Veränderungen durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung dargestellt. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (44). Dies ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 6.1 (13), das bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetigen Daten die Responderanalysen heranzieht.

Die Auswertungen der Responderanalysen werden gemäß den Vorgaben der Modulvorlage und damit der VerFO (12) durchgeführt, die denjenigen im IQWiG Methodenpapier 6.1 (13) entsprechen. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird dementsprechend ein Responsekriterium in Höhe von 15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments verwendet. Dieses sind für das Instrument *PGI-S* 0,6 Punkte, gerundet 1 Punkt.

Es werden die *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* bzw. *Verschlechterung* und die *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung* bzw. *Verschlechterung* dargestellt.

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.2.5.2.2.3.1 EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Die Beschreibung des Erhebungsinstruments ist unter der Nutzenkategorie Morbidität dargestellt.

Patientenrelevanz

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-Nutzen-V (35) patientenrelevant. Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden der *Allgemeine Gesundheitszustand* und die *Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30* herangezogen. Diese sind in diesem Kontext vom G-BA in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren in der Onkologie (z. B. Abemaciclib (47)) und in der Hämatologie (z. B. Venetoclax (44)) und auch in der bewertungsgegenständlichen Indikation Multiples Myelom (z. B. Elotuzumab (48), Carfilzomib (49), Daratumumab (50, 51) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt worden.

Validität

Die Validität für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 sind unter der Nutzenkategorie Morbidität für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 dargestellt und gelten ebenso für den *Allgemeinen Gesundheitszustand* und die *Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30*.

Operationalisierung

In der Studie MajesTEC-1 wird die Änderung im *Allgemeinen Gesundheitszustand* und in den *Funktionsskalen* unter der Therapie gemessen mittels *EORTC QLQ-C30* operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für die jeweils vor allen anderen Prozeduren stattfindende Erhebung des Instruments EQ-5D-5L und damit auch der EQ-5D VAS durch den Studienteilnehmer können dem Abschnitt 4.2.5.2.2.2.5 entnommen werden).

In diesem Dossier werden die klinisch bedeutsamen Veränderungen durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung dargestellt. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (44). Dies ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 6.1 (13), das bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetigen Daten die Responderanalysen heranzieht.

Die Auswertungen der Responderanalysen werden gemäß den *Antworten auf häufig gestellte Fragen pharmazeutischer Unternehmer – Dossiererstellung* zur Darstellung der klinischen Relevanzschwellen im Dossier für die Erhebungsinstrumente der EORTC durchgeführt (58). Demnach ist für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 und die entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodule ein Responsekriterium von 10 Punkten für die Responderanalysen anzuwenden. Dieses weicht damit von den Vorgaben der Modulvorlage und damit der VerFO (12) sowie den Vorgaben im IQWiG Methodenpapier 6.1 (13) ab, das zur Beurteilung der klinischen Relevanz ein Responsekriterium in Höhe von 15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments verwendet.

Es werden zeitadjustierte Analysen für die *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* bzw. *Verschlechterung* und die *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung* bzw. *Verschlechterung* dargestellt.

4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit

4.2.5.2.2.4.1 Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz

Nahezu alle Arzneimittel üben neben erwünschten auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Ereignisse ist abhängig von ihrem Schweregrad, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung.

Die *Unerwünschten Ereignisse (UE)* können dabei aufgrund ihrer Symptomatik unmittelbar die Gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen. Zusätzlich können UE zu einer Veränderung oder zum Absetzen der ursprünglich gewählten Therapie führen, was mit der Reduktion der Effektivität der Behandlung einhergehen kann.

Daher ist eine Verringerung von Nebenwirkungen entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (35).

Validität

Alle *UE* werden hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der aktuellen Version (MajesTEC-1: Version 4.03) dokumentiert. Die Codierung der unerwünschten

Ereignisse erfolgt basierend auf den Freitextfeldern des Erhebungsbogens (Case Report Form, CRF) gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) (MajesTEC-1: Version 24.0) nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Bevorzugten Begriffen (Preferred Term, PT). Die Erfassung der *UE* erfolgt demnach gemäß den Leitlinien für Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice, GCP), die aus der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung technischer Anforderungen für die Zulassung von Humanarzneimitteln (International Conference on Harmonisation, ICH) resultiert. Die Dokumentation und die Codierung der *UE* entsprechen somit den internationalen Standards und sind validiert.

Operationalisierung

Alle *UE*, unabhängig davon, ob schwerwiegend oder nicht-schwerwiegend, werden von dem Zeitpunkt der unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung bis 100 Tage (für Phase I) bzw. 30 Tage (für Phase II) nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was zuerst eintritt, dokumentiert.

Die Codierung der *UE* erfolgt basierend auf den Freitextfeldern des CRF gemäß MedDRA (MajesTEC-1: Version 24.0). Die Dokumentation der *UE* erfolgt hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß NCI CTCAE (MajesTEC-1: Version 4.03).

Hierbei gibt es folgende Ausnahmen:

- In Phase I wird das Zytokin-Freisetzungssyndrom nach einem überarbeiteten Bewertungssystem (65) eingestuft. In Phase II wird das Zytokin-Freisetzungssyndrom nach dem Bewertungssystem der Amerikanischen Gesellschaft für Transplantation und Zelltherapie (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) (66) eingestuft. Für beide Phasen erfolgt eine Re-Evaluation in das jeweils andere Bewertungssystem.
- In Phase II werden zusätzlich für das Immuneffektorzellenassoziierte Neurotoxizitätssyndrom (immun effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) ein Immuneffektorzellenassoziierte Enzephalopathie (Immune Effector Cell-associated Encephalopathy, ICE)-Score sowie ein ASTCT-Grad bestimmt.

Die *UE* werden als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) dargestellt. Diese sind definiert als:

- Jedes *UE*, das bei oder nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Tag der letzten Dosis plus 30 Tage für Phase II (100 Tage für Phase I) oder vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was zuerst eintritt, auftritt
- Jedes *UE*, das im Zusammenhang mit einem bestehenden behandlungsbedingten *UE* steht, mit Datum und Uhrzeit des Beginns später als 30 Tage (für Phase II nach der letzten Dosis der Studienmedikation (100 Tage für Phase I), aber vor Beginn einer nachfolgenden Therapie auftritt

Weiterhin werden folgende Ereignisse als unter Behandlung auftretend angesehen:

- Wenn das Ereignis am Tag der ersten Verabreichung der Studienintervention auftritt und entweder der Zeitpunkt des Ereignisses oder der Zeitpunkt der Verabreichung fehlen
- Wenn das Datum des Ereignisses nur teilweise oder gar nicht erfasst wird, es sei denn, es ist bekannt, dass das Ereignis basierend auf dem Datum des Auftretens oder dem Datum der Auflösung, vor der ersten Verabreichung der Studienintervention liegt
- Wenn das Ereignis als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend betrachtet wird, unabhängig vom Datum des Beginns des Ereignisses
- Wenn ein Ereignis, das bei Studienbeginn vorhanden ist, sich aber im Grad der Toxizität verschlechtert oder vom Prüfer nachträglich als mit dem Studienmedikament zusammenhängend eingestuft wird

Im Weiteren wird die Bezeichnung *UE* im Sinne dieser Definition von TEAE verwendet.

Darstellung im Dossier

Die *Unerwünschten Ereignisse* werden differenziert nach den Schweregraden *Gesamt UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente, Abbruch aller Therapiekomponenten)* berichtet. In der Detaildarstellung nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Bevorzugten Begriffen (Preferred Term, PT) werden die *Unerwünschten Ereignisse* wie folgt berichtet:

- *UE (unabhängig vom Schweregrad)*, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- *Schwerwiegende UE*, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- *UE, die zum Therapieabbruch führen ohne Schwellenwert*

Des Weiteren werden verschiedene im Statistischen Analyseplan präspezifizierte *UE von besonderem Interesse* differenziert nach den genannten Schweregraden berichtet.

4.2.5.2.3 Analyse-Populationen

Für die Studie MajesTEC-1 werden die Analysen der betrachteten Endpunkte an den folgenden Analyse-Populationen durchgeführt:

- ITT-Population: definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die in die Studie eingeschlossen wurden. In der Studie MajesTEC-1 umfasst dies alle geeigneten Patienten nach dem Screening. Da es sich um eine Phase I/II-Studie handelt, umfasst die ITT-Population alle Studienteilnehmer, die eine Behandlung erhalten haben. In die Analyse der

patientenberichteten Endpunkte gehen nur Studienteilnehmer der Phase II ein, da die patientenberichteten Endpunkte nur in dieser Phase der Studie erhoben wurden.

- Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR: definiert als die Population mit einer angemessenen Krankheitsbeurteilung nach Baseline und vor Beginn einer nachfolgenden Therapie, die mindestens ein PR oder besser erreicht haben.

Die Angabe der zugrundeliegenden Analyse-Population ist in der Operationalisierung des jeweiligen Endpunktes angegeben. Die Größe der jeweiligen Analyse-Populationen für die Studie MajesTEC-1 ist in Tabelle 4-3 angegeben.

Tabelle 4-3: Analyse Populationen der Studie MajesTEC-1

Analyse-Population	Studien-Population	Patientenzahl	Angewendet auf folgende Endpunkte
<i>MajesTEC-1</i>			
ITT-Population	RP2D nicht-BCMA vortherapiert	N=165 (PRO: N=125)	Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben, Ansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, MRD- Negativitätsrate, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, PGI-S EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verträglichkeit
	RP2D BCMA vortherapiert	N=40	
Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR	RP2D nicht-BCMA vortherapiert	N=104	Dauer des Ansprechens
	RP2D BCMA vortherapiert	N=21	
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale ; ITT: Intention to treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PRO: patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose)			

4.2.5.2.4 Erläuterung der verwendeten statistischen Methoden

Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse aus der Studie MajesTEC-1 präsentiert.

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* wird die mediane Überlebenszeit in Monaten inklusive 95 %-Konfidenzintervall (KI) mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter der Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Für die Endpunkte *Progressionsfreies Überleben*, *Zeit bis zum Ansprechen*, *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, *Zeit bis zum Ansprechen* und *Dauer des Ansprechens* erfolgen die Auswertungen analog zur Auswertung des Gesamtüberlebens.

Für die Auswertung der Endpunkte zum *Ansprechen* wird der Anteil der Studienteilnehmer mit *Ansprechen* dargestellt. Für die Auswertung der Endpunkte zur *MRD-Negativitätsrate* wird der Anteil der Studienteilnehmer mit der jeweiligen *MRD-Negativitätsrate* dargestellt.

Die Auswertung der *patientenberichteten Endpunkte* erfolgt in Form von Responderanalysen unter Verwendung von validierten klinischen Relevanzschwellen bzw. des Responsekriteriums in Höhe von 15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments. Dabei wird sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung um den jeweiligen Schwellenwert betrachtet. Es wird jeweils der Anteil der Patienten, der eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung aufweist, dargestellt. Zudem wird die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung inklusive 95 %-KI mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Entsprechende Ereigniszeitanalysen werden sowohl für die erstmalige Verbesserung bzw. Verschlechterung als auch für die dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung durchgeführt. Die erstmalige Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als das erstmalige Erreichen einer Veränderung gegenüber Baseline um mindestens den definierten Schwellenwert. Die dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als das Erreichen einer Veränderung gegenüber Baseline um mindestens den definierten Schwellenwert, welche in allen folgenden Erhebungen bis zum Ende der Beobachtung aufrechterhalten wird.

Für die Auswertung zur *Verträglichkeit* wird jeweils der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt. Zudem wird die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive 95 %-KI mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

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

Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da für Teclistamab nur Ergebnisse einer Studie vorliegen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen

Entsprechend den Vorgaben des G-BA sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden. Im Rahmen nicht-kontrollierter Studien sind Interaktionstests allerdings nicht möglich. Bei einarmigen Studien kann nicht zwischen einer potenziellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen prognostischen Faktor oder unterschiedliche Basisrisiken differenziert werden. Die für die im Dossier vorgelegte einarmige Studie MajesTEC-1 präsentierten Subgruppenresultate haben somit lediglich einen informativen Charakter.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppen entsprechen den vom G-BA vorgegebenen Faktoren (Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte).

Die Tabelle 4-4 zeigt alle durchgeführten Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte für die Studie MajesTEC-1.

Tabelle 4-4: Subgruppen für die Studie MajesTEC1

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)
Alter ^{a, b}	<ul style="list-style-type: none"> • <65 Jahre • 65 bis <75 Jahre • ≥75 Jahre
Geschlecht ^{a, b}	<ul style="list-style-type: none"> • männlich • weiblich
Abstammung ^{a, b}	<ul style="list-style-type: none"> • weiß • afroamerikanisch / schwarz • andere
ECOG-PS zu Baseline ^a	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • ≥1
Nierenfunktion zu Baseline ^{a, b}	<p>Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤60 ml/min/1,73 m² • >60 ml/min/1,73 m² <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <30 ml/min/1,73 m² • 30 bis <60 ml/min/1,73 m² • 60 bis <90 ml/min/1,73 m² • ≥90 ml/min/1,73 m²
Leberfunktion zu Baseline ^b	<ul style="list-style-type: none"> • normal • beeinträchtigt

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)
Anzahl der vorangegangenen Therapielinien ^a	<ul style="list-style-type: none"> • ≤3 • >3
Refraktärität ^a	<ul style="list-style-type: none"> • ja ^c
ISS-Stadium zu Baseline ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium I • Stadium II • Stadium III
R-ISS-Stadium zu Baseline ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium I • Stadium II • Stadium III
Vorangegangene ASCT ^a	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein
Vorangegangene AlloSCT ^a	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein
Myelomtyp ^a	<ul style="list-style-type: none"> • IgG • Nicht-IgG
Zytogenetisches Risikoprofil ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Hochrisiko (definiert als t(4;14), t(14;16) und/oder 17p-Deletion) • Standardrisiko
Anteil Plasmazellen im Knochenmark ^{a, b}	<ul style="list-style-type: none"> • ≤30 % • >30 % bis <60 % • ≥60 %
Extramedulläre Plasmozytome ^a	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • ≥1
Region ^d	<ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika • Europa
Dosierungsschema ^d	<ul style="list-style-type: none"> • wöchentliche Dosierung • Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung
Vorangegangene Anti-BCMA Therapie ^{a, c}	<ul style="list-style-type: none"> • Antikörper-Wirkstoff-Konjugat • CAR-T
<p>a: präspezifiziert für die Wirksamkeitsendpunkte. Alle nur für die Wirksamkeitsendpunkte präspezifizierten Subgruppen werden auch für die Sicherheitsendpunkte durchgeführt und sind in den Zusatzanalysen (67, 68) aufgeführt.</p> <p>b: Präspezifiziert für die Sicherheitsendpunkte. Alle nur für die Sicherheitsendpunkte präspezifizierten Subgruppen werden auch für die Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt und sind in den Zusatzanalysen (67, 68) aufgeführt.</p> <p>c: Einschließlich der letzten vorangegangenen Therapielinie, PI + IMiD, PI + IMiD + Anti-CD38-Antikörper, mindestens zwei PIs + mindestens 2 IMiDs + 1 Anti-CD38-Antikörper</p> <p>d: Post hoc definierte Subgruppe entsprechend den Anforderungen für die Nutzenbewertung.</p> <p>e: Präspezifizierte Subgruppe nur für Phase II Kohorte C</p> <p>Abkürzungen: AlloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); BCMA: B-Zell-</p>	

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)
	Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CAR-T: Chimärer Antigen-Rezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IMiD: Immunmodulator (Immunomodulatory imide Drug); IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; m ² : Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; PI: Proteasominhibitor; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS)

4.2.5.5.2 Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen

In der Studie MajesTEC-1 sind die Trennpunkte der ausgewerteten Subgruppen abhängig davon, ob sie für einen Wirksamkeits- oder einen Sicherheitsendpunkt angewendet werden (siehe Tabelle 4-4). Die Trennpunkte aller Subgruppen entsprechen allgemein gebräuchlichen Abgrenzungen oder gebräuchlichen Einteilungen im Anwendungsgebiet.

4.2.5.5.3 Methodik der Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens zehn Studienteilnehmer umfasst und darüber hinaus bei binären Endpunkten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien dokumentiert wurden. Für die Nutzenbewertung werden alle Subgruppenanalysen der einzelnen Endpunkte dargestellt.

Die Darstellung der Ergebnisse für die Subgruppen erfolgt deskriptiv und wird im Anhang 4-H tabellarisch dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*

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

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

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

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

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MajesTEC-9 (NCT05572515)	ja	ja	laufend, rekrutierend	ereignisgesteuert	Teclistamab vs. PVd oder Kd
Abkürzungen: Kd: Carfilzomib + Dexamethason; PVd: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason; vs.: versus					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-5 entsprechen dem Stand vom 01.06.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MajesTEC-9 (NCT05572515)	Es handelt sich um eine laufende, noch rekrutierende Studie. Die Studie schließt Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom ein, die 1-3 Vortherapien erhalten haben, darunter einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid. Damit betrachtet die Studie in der Gesamtschau ein Patientenkollektiv in früheren Therapielinien. Ein Teil der Studienpopulation fällt in das gegenständliche Anwendungsgebiet. Es liegen noch keine Ergebnisse vor.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

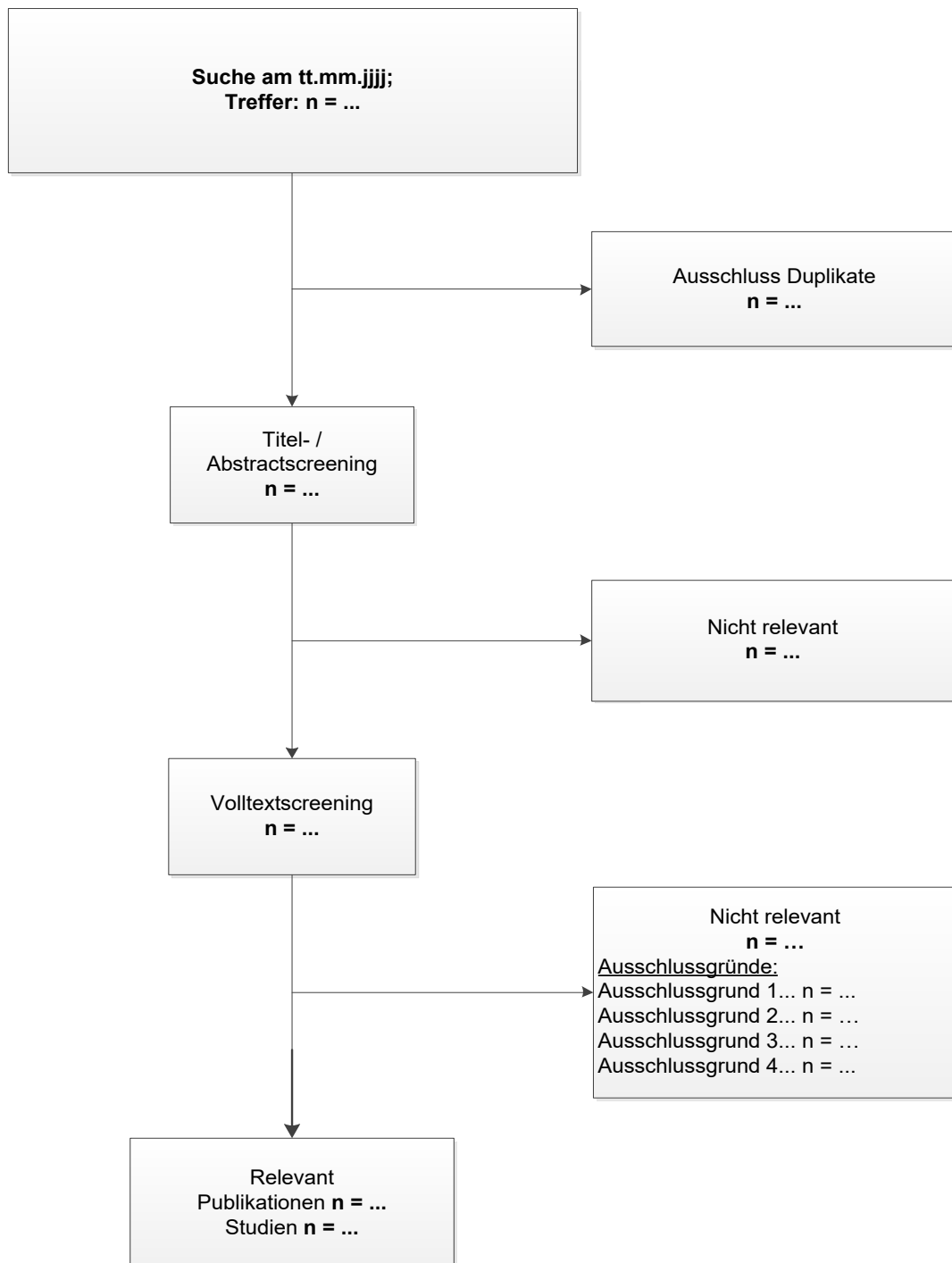


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

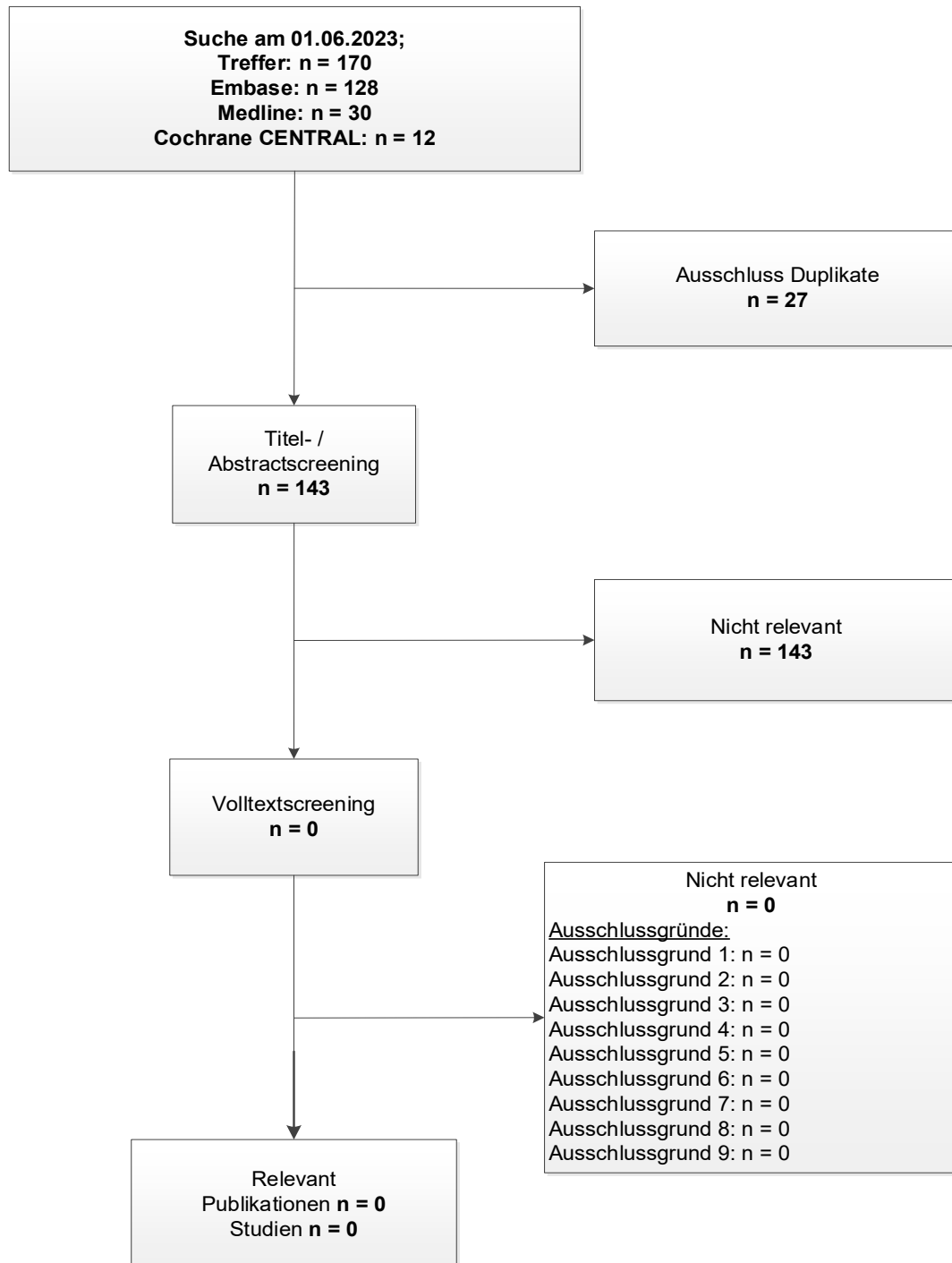


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche am 01.06.2023 erzielt insgesamt 170 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=27) werden Titel und Abstract der verbleibenden 143 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Es werden keine Publikationen als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MajesTEC-9	Clinicaltrials.gov: NCT05572515 (69) EudraCT: 2022-000928-37 (70) WHO ICTRP: NCT05572515 (71)	ja	nein	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Abkürzungen: EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; NCT: National Clinical Trial; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-7 entsprechen dem Stand vom 01.06.2023.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort

hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurde keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

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

Die Angaben in Tabelle 4-8 entsprechen dem Stand vom 28.07.2023.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils

separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend.			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend.				

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von

und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird

davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen

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

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

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

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

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z. B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z. B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z. B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

¹⁶ unbesetzt

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

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

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

Tabelle 4-18: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-19 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend.					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
	Nicht zutreffend.

Nicht zutreffend

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MajesTEC-1, MMY1001 (NCT04557098) ▪ TECLIMMY1001-P2 (Phase 1, NCT03145181) ▪ TECLIMMY1001-P3 (Phase 2, NCT04557098)	ja	ja	laufend (Rekrutierung beendet)	Studienbeginn: 16.05.2017 Geplantes Studienende: 27.05.2025	nicht vergleichend; Teclistamab
MajesTEC-1 – Japanische Kohorte (NCT04696809)	nein	ja	laufend (rekrutierend)	Studienbeginn: 22.02.2021 Geplantes Studienende: 20.05.2025	nicht vergleichend; Teclistamab

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-29 entsprechen dem Stand vom 01.06.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche in Tabelle 4-29 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MajesTEC 1 – Japanische Kohorte (NCT04696809)	Rekrutierung laufend. Es liegen noch keine Ergebnisse vor.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach

Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

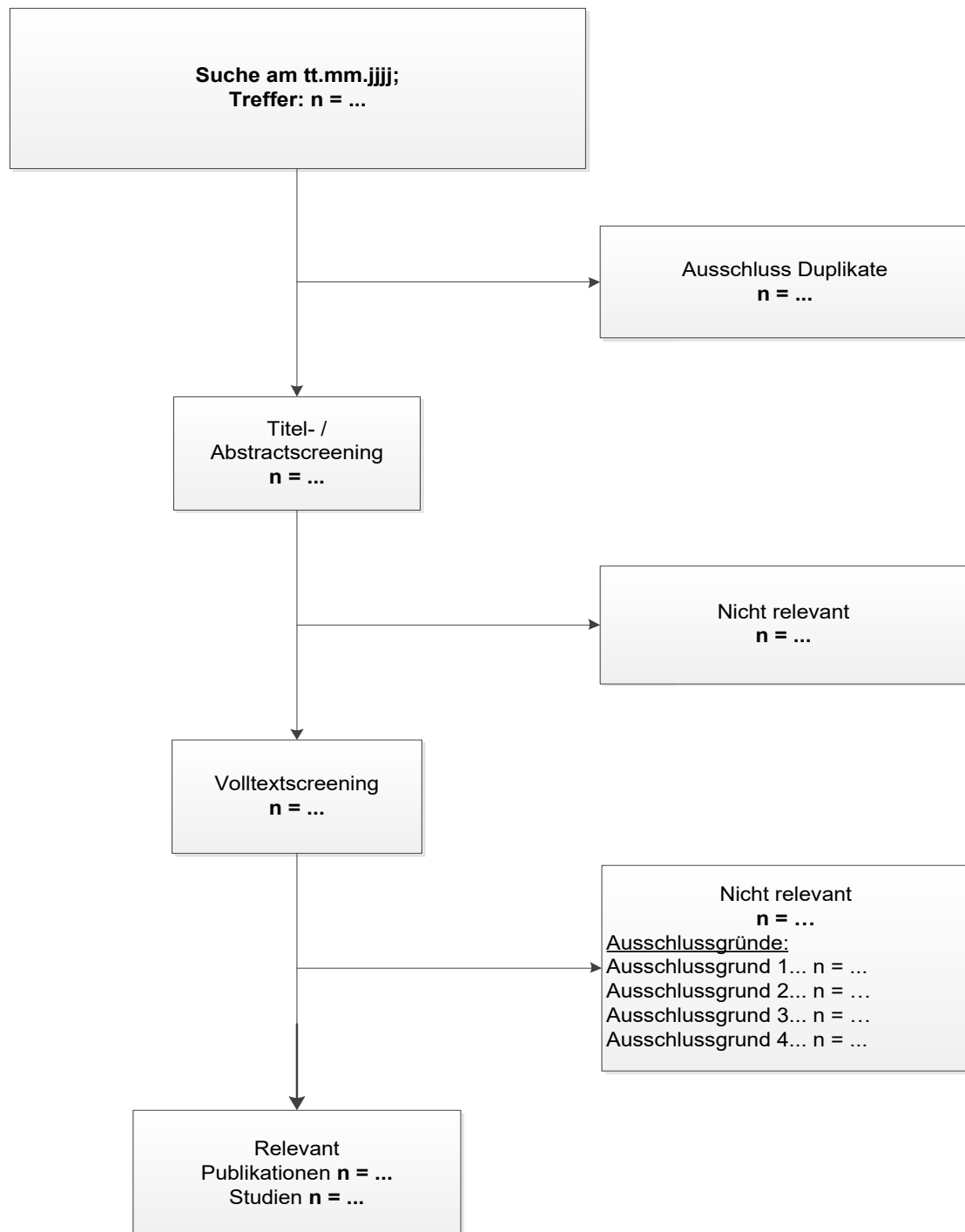


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

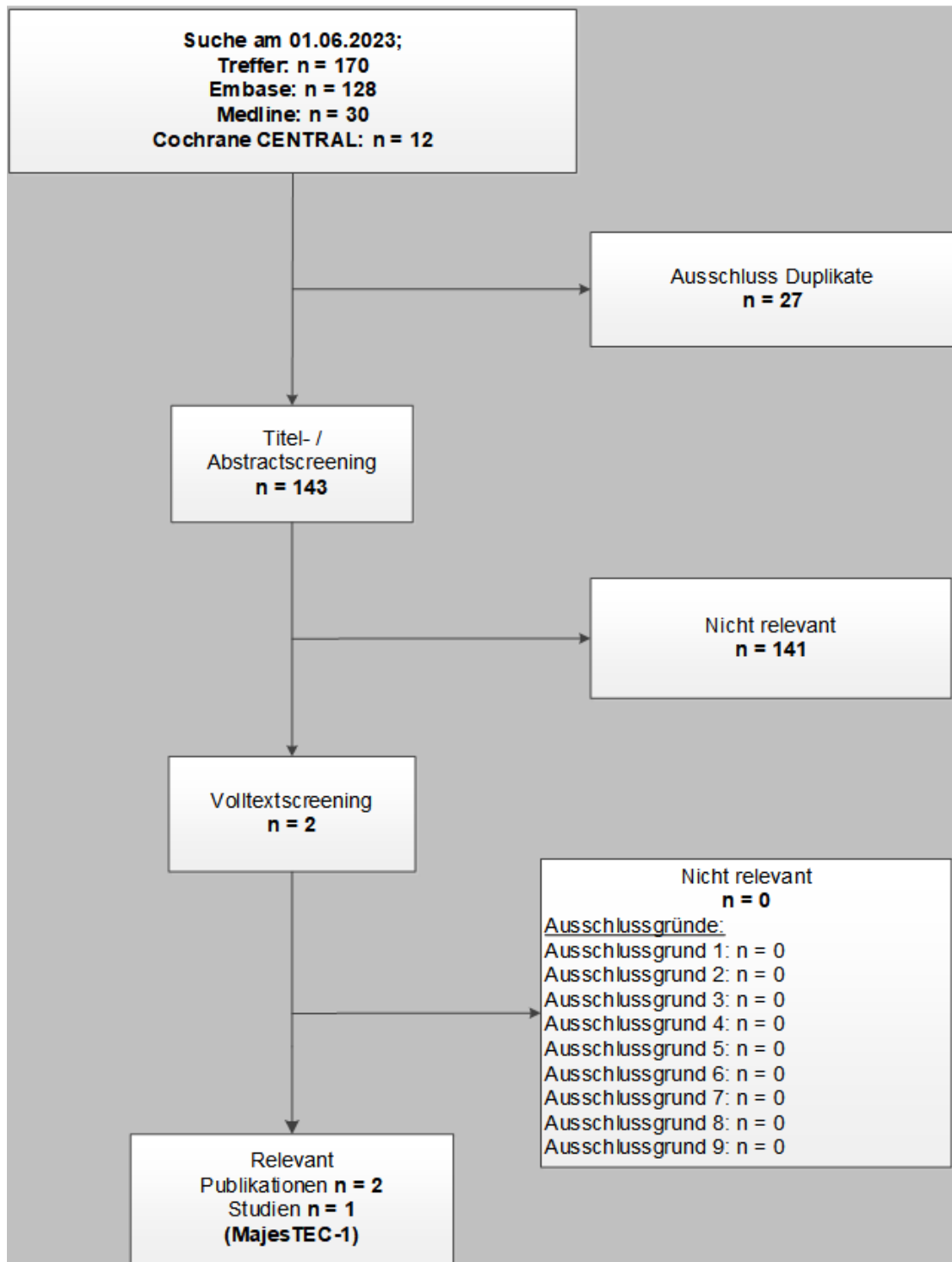


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche am 01.06.2023 erzielt insgesamt 170 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=27) werden Titel und Abstract der verbleibenden 143 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Auf Titel- /Abstract-Ebene werden 141 Publikationen ausgeschlossen. Von den 2 gescreenten Volltexten sind 2 Publikationen relevant, die Ergebnisse der Studie MajesTEC-1 berichten: Moreau et al. 2022 (4) und Usmani et al. 2021 (72).

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-29 und Tabelle 4-30) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MajesTEC-1 NCT04557098 EudraCT: 2016-002122-36	Clinicaltrials.gov (73) EU-CTR (74) WHO ICTRP (75, 76)	ja	ja	laufend
- TECLIMMY-P2 (NCT03145181)	Clinicaltrials.gov (77) WHO ICTRP (78)	ja	ja	laufend
- TECLIMMY-P3 (NCT04557098)	Clinicaltrials.gov (73) EU-CTR (74) WHO ICTRP (75, 76)	ja	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Abkürzungen: EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; NCT: National Clinical Trial; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-31 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-31 entsprechen dem Stand vom 01.06.2023.

In den Studienergebnisdatenbanken wurden keine Berichte zu den identifizierten Studien gefunden.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-29) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
MajesTEC-1	Belantamab-Mafodotin (Vorgangsnummer 2023-04-01-D-927), Modul 2 (79)	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-32 entsprechen dem Stand vom 08.08.2023.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-33: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Einarmige Studie						
MajesTEC-1	ja	ja	nein	ja (80)	ja (73-78)	ja (4, 72, 79)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; z. B.: zum Beispiel</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

In den folgenden Abschnitten wird die Evidenz der für das zu bewertende Arzneimittel eingeschlossenen Studie MajesTEC-1 dargestellt. Weiterhin wird die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beschrieben.

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

Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien –weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MajesTEC-1	offene, multi-zentrische, einarmige Phase I/II-Studie	<p><u>Phase I und Phase II</u> Erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit gegenüber etablierten Therapien rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom, deren vorherige Therapielinien einen PI, einen IMiD sowie einen Anti-CD38-Antikörper enthielten</p> <p><u>Nur Phase II</u> <i>Kohorte A (nicht-BCMA vortherapiert):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥3 vorherige Therapielinien <p><i>Kohorte C (BCMA vortherapiert):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥3 vorherige Therapielinien • Vorbehandelt mit einer Anti-BCMA-Behandlung (CAR-T- 	<p>Teclistamab Monotherapie</p> <p>Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen ^a:</p> <p><u>RP2D nicht-BCMA vortherapiert (Phase I und Phase II):</u> N=125</p> <p><u>RP2D BCMA vortherapiert (Phase II):</u> N = 40</p>	<p><u>Screening:</u> ≤28 Tage vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <p><u>Behandlung:</u> bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bis zur inakzeptablen Toxizität, bis zum Widerruf der Einwilligungserklärung, bis zum Tod oder bis zum Studienende (definiert als 2 Jahre nach der ersten Dosierung des letzten Studienteilnehmers)</p> <p><u>Follow-up-Phase:</u> Bis zum Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Lost-to-follow-up</p> <p><u>Relevante Datenschnitte ^b:</u> 1. Datenschnitt (Primäre Analyse): 07.09.2021</p> <p>4. Datenschnitt Nutzenbewertungs-relevanter Datenschnitt (von der EMA angefordert): 16.03.2022</p>	<p><u>Studienorte (Anzahl der Zentren in Klammern):</u> Belgien (2), Deutschland (3), Frankreich (6), Italien (2), Kanada (4), Niederlande (1), Spanien (7), Schweden (3), USA (8), UK (3)</p> <p>Deutschland, Italien, Kanada und UK nahmen nur an der Phase II der Studie teil</p> <p><u>Studienzeitraum:</u> 16.05.2017 - Studie laufend (Rekrutierung beendet)</p>	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verträglichkeit (Phase I) • ORR (Phase II) <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOR • VGPR oder besser, CR oder besser oder sCR oder besser • TTR • PFS • OS <p><u>Nur Phase I</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR <p><u>Nur Phase II</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PRO (EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30, PGI-S) • MRD-Negativitätsrate • Verträglichkeit <p>Explorative Endpunkte</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Zelltherapie oder ADC)		6. Datenschnitt (Daten für die Zulassung des zweiwöchentlichen Therapieregimes): 04.01.2023		<u>Nur Phase I</u> • MRD-Negativitätsrate <u>Nur Phase II</u> • TTNT
<p>a: Angaben basieren auf dem nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt b: Angaben zu allen Datenschnitten befindet sich in Tabelle 4-38 Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate); BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CAR-T: Chimärer Antigen-Rezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells); CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response);EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; etc. et cetera; ggf.: gegebenenfalls; IMiD: Immunmodulator (Immunomodulatory imide Drug); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; ORR: Gesamtansprechrte (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PI: Proteasom-inhibitor;; PRO: patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); TTNT: Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie (Time To Next Treatment); TTR: Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time To Response); UE: Unerwünschtes Ereignis; UK: Vereinigtes Königreich (United Kingdom); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response) Quelle: Studienbericht 64007957MMY1001 (80)</p>						

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Teclistamab	Prämedikation
MajesTEC-1		
Phase I (Teil 1 und Teil 2)		
	<p>Intervention Teil 1</p> <p>Dosiseskalation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teclistamab i.v. von 0,0003 bis 0,0192 mg/kg Q2W • Teclistamab i.v. von 0,0192 bis 0,72 mg/kg QW • Teclistamab s.c. von 0,08 bis 1,5 mg/kg QW <p>Zusätzliche Kohorten, die wöchentliche gewichtsbasierte Behandlungsdosierungen höher als die RP2D sowie andere Dosierungsschemata für die subkutane Gabe (mit Behandlungsdosen von bis zu 6 mg/kg und mit fixer Dosierung) erhielten, wurden in Phase I untersucht. Etwa der Hälfte der i.v.-Behandlungsdosen und allen s.c.-Behandlungsdosen ging eine Step-up Dosis voraus.</p> <p>Intervention Teil 2</p> <p><i>Im Teil 2 der Studie wurde die Behandlungsdosierung von 0,72 mg/kg Teclistamab i.v. QW und 1,5 mg/kg Teclistamab s.c. QW erweitert.</i></p> <p>Wöchentliches Dosierungsschema (QW):</p> <p>Zykluslänge: 21 Tage</p> <p><u>Step-up Dosis:</u> 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1: 0,06 mg/kg, 0,3 mg/kg Teclistamab s.c.</p> <p><u>Zyklus 1+:</u> 1,5 mg/kg Teclistamab s.c. an Tag 1, 8, 15 bis zur Krankheitsprogression</p> <p>Zweiwöchentliches Dosierungsschema (Q2W):</p> <p>Zykluslänge: 28 Tage</p> <p><u>Step-up Dosis:</u> 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1: 0,01 mg/kg, 0,06 mg/kg, 0,3 mg/kg Teclistamab s.c.</p>	<p>Teil 1 und Teil 2</p> <p><u>Anpassungen der Prämedikation:</u> <i>Die Prämedikation konnte auf der Grundlage neuer Sicherheits- und anderer Daten geändert werden.</i></p> <p><u>Antihistaminika und Antipyretika:</u> <i>Vor erneuter Verabreichung im Fall einer Unterbrechung der i.v.-Applikation der Studienmedikation aufgrund akuter Toxizität für ≥ 4 Stunden.</i></p> <p>Explorative Kohorten:</p> <p>Nur Teil 1</p> <p><u>Tocilizumab als Prämedikation (8 mg/kg; maximal 800 mg):</u> i.v., Einmalgabe über 1 Stunde hinweg, bis zu 4 Stunden vor Verabreichung der ersten Step-up Dosis:</p> <p><u>Niedrig dosiertes Dexamethason (4 mg):</u> p.o., 2 × täglich ab dem Tag der ersten Step-up Dosis bis zum dritten Tag von Zyklus 1</p>

Studie	Teclistamab	Prämedikation		
MajesTEC-1				
<p><u>Zyklus 1+:</u> 3 mg/kg Teclistamab s.c. an Tag 1, 15 bis zur Krankheitsprogression</p> <p>Vierwöchentliches Dosierungsschema (Q4W): Zykluslänge: 28 Tage <u>Step-up Dosis:</u> 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1: 0,01 mg/kg, 0,06 mg/kg, 0,3 mg/kg Teclistamab s.c.</p> <p><u>Zyklus 1+:</u> 3 mg/kg Teclistamab s.c. an Tag 1 bis zur Krankheitsprogression</p>				
Phase II (Teil 3)				
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Wöchentliches Dosierungsschema (QW): Zykluslänge: 28 Tage <u>Step-up Dosis:</u> 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1: 0,06 mg/kg, 0,3 mg/kg Teclistamab s.c.</p> <p><u>Zyklus 1+:</u> 1,5 mg/kg Teclistamab s.c. an Tag 1, 8, 15, 22 bis zur Krankheitsprogression</p> <p>Zweiwöchentliches Dosierungsschema (Q2W): Ein Wechsel von der wöchentlichen auf die zweiwöchentliche Gabe (Tag 1 und 15 eines 28-tägigen Zyklus, ±7 Tage) kann mit Genehmigung des Sponsors erfolgen, sofern ein Studienteilnehmer seit mindestens 6 Monaten auf die Behandlung angesprochen hat (CR oder besser). Zykluslänge: 28 Tage <u>Step-up Dosis:</u> 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1: 0,01 mg/kg, 0,06 mg/kg, 0,3 mg/kg Teclistamab s.c.</p> <p><u>Zyklus 1+:</u> 3 mg/kg Teclistamab s.c. an Tag 1, 15 bis zur Krankheitsprogression</p> <p>Dauer der Studienintervention: Das Prüfpräparat wurde den Studienteilnehmern bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bis zur inakzeptablen Toxizität, bis zum Widerruf der</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Erforderlich vor Step-up Dosis und Zyklus 1 Tag 1: <u>Glukokortikoide: Dexamethason (16 mg) ^a:</u> p.o. oder i.v., 2 Stunden (±1 Stunde) vor Gabe des Prüfpräparats <i>Dexamethason als Prämedikation sollte nicht nach Zyklus 1 Tag 1 verabreicht werden, außer wie in Fußnote a und c angegeben</i></p> <p><u>Antihistamin: Diphenylhydramin (50 mg) oder gleichwertig ^{b, c}:</u> p.o., 1 Stunde (±15 Minuten) vor Gabe des Prüfpräparats oder i.v., Beginn der Infusion 30 Minuten (±15 Minuten) vor Gabe des Prüfpräparats</p> <p><u>Antipyretikum: Acetaminophen (650 mg bis 1000 mg) oder gleichwertig ^{b, c}:</u> p.o. oder i.v., 1 Stunde (±15 Minuten) vor Gabe des Prüfpräparats</p> <p>Optional: <u>H₂-Antagonist: Ranitidin (50 mg) oder gleichwertig:</u> p.o. oder i.v., Gabe gemäß institutioneller Praxis</p> <p><u>Antiemetikum: Ondansetron (16 mg) oder gleichwertig:</u> p.o. oder i.v., Gabe gemäß institutioneller Praxis</p> </td> </tr> </table>			<p>Wöchentliches Dosierungsschema (QW): Zykluslänge: 28 Tage <u>Step-up Dosis:</u> 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1: 0,06 mg/kg, 0,3 mg/kg Teclistamab s.c.</p> <p><u>Zyklus 1+:</u> 1,5 mg/kg Teclistamab s.c. an Tag 1, 8, 15, 22 bis zur Krankheitsprogression</p> <p>Zweiwöchentliches Dosierungsschema (Q2W): Ein Wechsel von der wöchentlichen auf die zweiwöchentliche Gabe (Tag 1 und 15 eines 28-tägigen Zyklus, ±7 Tage) kann mit Genehmigung des Sponsors erfolgen, sofern ein Studienteilnehmer seit mindestens 6 Monaten auf die Behandlung angesprochen hat (CR oder besser). Zykluslänge: 28 Tage <u>Step-up Dosis:</u> 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1: 0,01 mg/kg, 0,06 mg/kg, 0,3 mg/kg Teclistamab s.c.</p> <p><u>Zyklus 1+:</u> 3 mg/kg Teclistamab s.c. an Tag 1, 15 bis zur Krankheitsprogression</p> <p>Dauer der Studienintervention: Das Prüfpräparat wurde den Studienteilnehmern bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bis zur inakzeptablen Toxizität, bis zum Widerruf der</p>	<p>Erforderlich vor Step-up Dosis und Zyklus 1 Tag 1: <u>Glukokortikoide: Dexamethason (16 mg) ^a:</u> p.o. oder i.v., 2 Stunden (±1 Stunde) vor Gabe des Prüfpräparats <i>Dexamethason als Prämedikation sollte nicht nach Zyklus 1 Tag 1 verabreicht werden, außer wie in Fußnote a und c angegeben</i></p> <p><u>Antihistamin: Diphenylhydramin (50 mg) oder gleichwertig ^{b, c}:</u> p.o., 1 Stunde (±15 Minuten) vor Gabe des Prüfpräparats oder i.v., Beginn der Infusion 30 Minuten (±15 Minuten) vor Gabe des Prüfpräparats</p> <p><u>Antipyretikum: Acetaminophen (650 mg bis 1000 mg) oder gleichwertig ^{b, c}:</u> p.o. oder i.v., 1 Stunde (±15 Minuten) vor Gabe des Prüfpräparats</p> <p>Optional: <u>H₂-Antagonist: Ranitidin (50 mg) oder gleichwertig:</u> p.o. oder i.v., Gabe gemäß institutioneller Praxis</p> <p><u>Antiemetikum: Ondansetron (16 mg) oder gleichwertig:</u> p.o. oder i.v., Gabe gemäß institutioneller Praxis</p>
<p>Wöchentliches Dosierungsschema (QW): Zykluslänge: 28 Tage <u>Step-up Dosis:</u> 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1: 0,06 mg/kg, 0,3 mg/kg Teclistamab s.c.</p> <p><u>Zyklus 1+:</u> 1,5 mg/kg Teclistamab s.c. an Tag 1, 8, 15, 22 bis zur Krankheitsprogression</p> <p>Zweiwöchentliches Dosierungsschema (Q2W): Ein Wechsel von der wöchentlichen auf die zweiwöchentliche Gabe (Tag 1 und 15 eines 28-tägigen Zyklus, ±7 Tage) kann mit Genehmigung des Sponsors erfolgen, sofern ein Studienteilnehmer seit mindestens 6 Monaten auf die Behandlung angesprochen hat (CR oder besser). Zykluslänge: 28 Tage <u>Step-up Dosis:</u> 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1: 0,01 mg/kg, 0,06 mg/kg, 0,3 mg/kg Teclistamab s.c.</p> <p><u>Zyklus 1+:</u> 3 mg/kg Teclistamab s.c. an Tag 1, 15 bis zur Krankheitsprogression</p> <p>Dauer der Studienintervention: Das Prüfpräparat wurde den Studienteilnehmern bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bis zur inakzeptablen Toxizität, bis zum Widerruf der</p>	<p>Erforderlich vor Step-up Dosis und Zyklus 1 Tag 1: <u>Glukokortikoide: Dexamethason (16 mg) ^a:</u> p.o. oder i.v., 2 Stunden (±1 Stunde) vor Gabe des Prüfpräparats <i>Dexamethason als Prämedikation sollte nicht nach Zyklus 1 Tag 1 verabreicht werden, außer wie in Fußnote a und c angegeben</i></p> <p><u>Antihistamin: Diphenylhydramin (50 mg) oder gleichwertig ^{b, c}:</u> p.o., 1 Stunde (±15 Minuten) vor Gabe des Prüfpräparats oder i.v., Beginn der Infusion 30 Minuten (±15 Minuten) vor Gabe des Prüfpräparats</p> <p><u>Antipyretikum: Acetaminophen (650 mg bis 1000 mg) oder gleichwertig ^{b, c}:</u> p.o. oder i.v., 1 Stunde (±15 Minuten) vor Gabe des Prüfpräparats</p> <p>Optional: <u>H₂-Antagonist: Ranitidin (50 mg) oder gleichwertig:</u> p.o. oder i.v., Gabe gemäß institutioneller Praxis</p> <p><u>Antiemetikum: Ondansetron (16 mg) oder gleichwertig:</u> p.o. oder i.v., Gabe gemäß institutioneller Praxis</p>			

Studie	Teclistamab	Prämedikation
MajesTEC-1		
Einwilligungserklärung, bis zum Tod oder bis zum Studienende (definiert als 2 Jahre nach der ersten Dosierung des letzten Studienteilnehmers) verabreicht.		
<p>a: Bei Studienteilnehmern, bei denen ein Zytokin-Freisetzungssyndrom oder eine IRR vom Grad ≥ 2 auftreten, ist vor der nächsten Dosierung des Studienmedikaments eine Prämedikation mit einem Glukokortikoid erforderlich. Die Verabreichung einer darüberhinausgehenden Vorbehandlung sollte mit dem Sponsor besprochen werden, außer bei Studienteilnehmern, die in die oben erwähnte(n) explorativen Kohorte(n) zur Bewertung von niedrig dosiertem Dexamethason aufgenommen wurden.</p> <p>b: Bei Studienteilnehmern, bei denen ein Zytokin-Freisetzungssyndrom oder eine IRR beliebigen Grades auftreten, ist eine Prämedikation mit Antihistaminika und Antipyretika mindestens vor der nächsten Dosierung des Studienmedikaments erforderlich. Die Verabreichung einer darüberhinausgehenden Vorbehandlung sollte mit dem Sponsor besprochen werden.</p> <p>c: Die Prämedikation, einschließlich Dexamethason, kann nach dem Ermessen des Studienarztes für wiederholte Step-Up Dosen, nach einer längeren Unterbrechung der Behandlung, verabreicht werden.</p> <p>Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); h: Stunde; i.v.: intravenös; IRR: Infusionsbedingte Reaktion (Infusion-Related Reaction); kg: Kilogramm; l: Liter; mg: Milligramm; p.o.: per os; Q2W: zweiwöchentliches Dossierungsschema; Q4W: Vierwöchentliches Dossierungsschema; QW: wöchentliches Dossierungsschema ; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); s.c.: subkutan</p>		

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

Charakteristika	Studie	MajesTEC-1			
		RP2D nicht-BCMA vortherapiert			RP2D BCMA vortherapiert
		Phase I	Phase II (Kohorte A)	Gesamt	Phase II (Kohorte C)
		N=40	N=125	N=165	N=40
Demografische Charakteristika					
Alter, Jahre					
N	40	125	165	40	
<65 n (%)	23 (57,5)	63 (50,4)	86 (52,1)	23 (57,5)	
65 bis <75 n (%)	12 (30,0)	43 (34,4)	55 (33,3)	14 (35,0)	
≥75 n (%)	5 (12,5)	19 (15,2)	24 (14,5)	3 (7,5)	
Mittelwert (SD)	62,4 (9,99)	64,4 (9,49)	63,9 (9,62)	61,1 (11,54)	
Median	62,5	64,0	64,0	63,5	
Spannweite	(39; 84)	(33; 83)	(33; 84)	(32; 82)	
Geschlecht					
N	40	125	165	40	
männlich n (%)	26 (65,0)	70 (56,0)	96 (58,2)	25 (62,5)	
weiblich n (%)	14 (35,0)	55 (44,0)	69 (41,8)	15 (37,5)	
Abstammung					
N	40	125	165	40	
asiatisch n (%)	0	3 (2,4)	3 (1,8)	1 (2,5)	
schwarz oder afroamerikanisch n (%)	1 (2,5)	20 (16,0)	21 (12,7)	3 (7,5)	
weiß n (%)	34 (85,0)	100 (80,0)	134 (81,2)	35 (87,5)	
mehrere n (%)	0	1 (0,8)	1 (0,6)	-	

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

Charakteristika	Studie	MajesTEC-1			
		RP2D nicht-BCMA vortherapiert			RP2D BCMA vortherapiert
		Phase I	Phase II (Kohorte A)	Gesamt	Phase II (Kohorte C)
		N=40	N=125	N=165	N=40
andere n (%)		1 (2,5)	1 (0,8)	2 (1,2)	-
nicht berichtet n (%)		4 (10,0)	0	4 (2,4)	1 (2,5)
Ethnizität					
N		40	125	165	40
spanisch oder lateinamerikanisch n (%)		2 (5,0)	13 (10,4)	15 (9,1)	2 (5,0)
nicht spanisch oder nicht lateinamerikanisch n (%)		33 (82,5)	111 (88,8)	144 (87,3)	34 (85,0)
unbekannt n (%)		1 (2,5)	0	5 (3,0)	1 (2,5)
nicht berichtet n (%)		4 (10,0)	1 (0,8)	1 (0,6)	3 (7,5)
Gewicht, kg					
N		40	125	165	40
Mittelwert (SD)		77,80 (14,716)	74,13 (17,291)	75,02 (16,734)	76,44 (19,612)
Median		76,10	72,00	73,00	78,50
Spannweite		(50,0; 103,5)	(41,0; 138,9)	(41,0; 138,9)	(43,7; 125,0)
Größe, cm					
N		40	125	165	40
Mittelwert (SD)		171,18 (11,698)	166,22 (11,748)	167,42 (11,892)	170,36 (10,772)
Median		172,50	167,00	168,00	170,75
Spannweite		(147,3; 192,0)	(123,0; 193,0)	(123,0; 193,0)	(146,0; 188,0)
ECOG-PS zu Baseline					
N		40	125	165	40

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

Charakteristika	Studie	MajesTEC-1			
		RP2D nicht-BCMA vortherapiert			RP2D BCMA vortherapiert
		Phase I	Phase II (Kohorte A)	Gesamt	Phase II (Kohorte C)
		N=40	N=125	N=165	N=40
0 n (%)		17 (42,5)	38 (30,4)	55 (33,3)	10 (25)
1 n (%)		23 (57,5)	86 (68,8)	109 (66,1)	30 (75)
3 n (%)		0	1 (0,8)	1 (0,6)	0
Krankheitsspezifische Charakteristika					
Myelom-Typ gemäß Immunfixation oder Serum-FLC-Bestimmung					
N		40	125	165	40
IgG n (%)		17 (42,5)	74 (59,2)	91 (55,2)	18 (45,0)
IgA n (%)		8 (20,0)	21 (16,8)	29 (17,6)	5 (12,5)
IgM n (%)		0	2 (1,6)	2 (1,2)	0
IgD n (%)		2 (5,0)	1 (0,8)	3 (1,8)	0
IgE n (%)		0	0	0	0
Leichtketten n (%)		11 (27,5)	25 (20,0)	36 (21,8)	15 (37,5)
Kappa n (%) ^a		7 (17,5)	8 (6,4)	15 (9,1)	8 (20,0)
Lambda n (%) ^b		4 (10,0)	16 (12,8)	20 (12,1)	6 (15,0)
FLC Kappa n (%)		0	1 (0,8)	1 (0,6)	1 (2,5)
FLC Lambda n (%)		0	0	0	0
Biklonal n (%)		2 (5,0)	2 (1,6)	4 (2,4)	2 (5,0)
Negative Immunfixation n (%)		0	0	0	0
Messbare Erkrankung gemäß IMWG-Kriterien					
N		40	125	165	40

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

Charakteristika	Studie	MajesTEC-1			
		RP2D nicht-BCMA vortherapiert			RP2D BCMA vortherapiert
		Phase I	Phase II (Kohorte A)	Gesamt	Phase II (Kohorte C)
		N=40	N=125	N=165	N=40
Nur Serum n (%)		15 (37,5)	53 (42,4)	68 (41,2)	16 (40,0)
Serum und Urin n (%)		4 (10,0)	24 (19,2)	28 (17,0)	4 (10,0)
Nur Urin n (%)		4 (10,0)	16 (12,8)	20 (12,1)	10 (25,0)
Serum FLC n (%)		16 (40,0)	31 (24,8)	47 (28,5)	10 (25,0)
Nicht bestimmbar n (%)		1 (2,5)	1 (0,8)	2 (1,2)	0
ISS-Stadium^c					
N		39	123	162	40
Stadium I n (%)		24 (61,5)	61 (49,6)	85 (52,5)	21 (52,5)
Stadium II n (%)		11 (28,2)	46 (37,4)	57 (35,2)	9 (22,5)
Stadium III n (%)		4 (10,3)	16 (13,0)	20 (12,3)	10 (25,0)
R-ISS-Stadium^d					
N		37	119	156	39
Stadium I n (%)		15 (40,5)	28 (23,5)	43 (27,6)	7 (17,9)
Stadium II n (%)		19 (51,4)	81 (68,1)	100 (64,1)	26 (66,7)
Stadium III n (%)		3 (8,1)	10 (8,4)	13 (8,3)	6 (15,4)
Zeit von der Diagnose bis zur ersten Gabe (Jahre)					
N		40	124	164	40
Mittelwert (SD)		5,895 (3,6520)	6,820 (3,7960)	6,594 (3,7714)	7,420 (4,4824)
Median		5,578	6,182	6,019	6,489
Spannweite		(0,76; 17,37)	(0,88; 22,68)	(0,76; 22,68)	(1,14; 24,13)

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

Charakteristika	Studie	MajesTEC-1			
		RP2D nicht-BCMA vortherapiert			RP2D BCMA vortherapiert
		Phase I	Phase II (Kohorte A)	Gesamt	Phase II (Kohorte C)
		N=40	N=125	N=165	N=40
Anzahl der lytischen Knochenläsionen					
N	40	125	165	40	
0 n (%)	5 (12,5)	15 (12,0)	20 (12,1)	7 (17,5)	
1-3 n (%)	5 (12,5)	15 (12,0)	20 (12,1)	1 (2,5)	
4-10 n (%)	11 (27,5)	32 (25,6)	43 (26,1)	19 (47,5)	
>10 n (%)	19 (47,5)	63 (50,4)	82 (49,7)	13 (32,5)	
Anzahl der extramedullären Plasmozytome					
N	40	125	165	40	
0 n (%)	32 (80,0)	105 (84,0)	137 (83,0)	28 (70,0)	
≥1 n (%)	8 (20,0)	20 (16,0)	28 (17,0)	12 (30,0)	
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)^e					
N	38	122	160	40	
<5 n (%)	16 (42,1)	36 (29,5)	52 (32,5)	22 (55,0)	
≥5-≤30 n (%)	14 (36,8)	45 (36,9)	59 (36,9)	11 (27,5)	
>30-<60 n (%)	5 (13,2)	26 (21,3)	31 (19,4)	3 (7,5)	
≥60 n (%)	3 (7,9)	15 (12,3)	18 (11,3)	4 (10,0)	
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie)					
N	23	49	72	13	
<5 n (%)	9 (39,1)	12 (24,5)	21 (29,2)	5 (38,5)	
≥5-≤30 n (%)	7 (30,4)	14 (28,6)	21 (29,2)	4 (30,8)	

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

Charakteristika	Studie	MajesTEC-1			
		RP2D nicht-BCMA vortherapiert			RP2D BCMA vortherapiert
		Phase I	Phase II (Kohorte A)	Gesamt	Phase II (Kohorte C)
		N=40	N=125	N=165	N=40
>30-<60 n (%)		5 (21,7)	13 (26,5)	18 (25,0)	1 (7,7)
≥60 n (%)		2 (8,7)	10 (20,4)	12 (16,7)	3 (23,1)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Aspirat)					
N		36	120	156	40
<5 n (%)		18 (50,0)	39 (32,5)	57 (36,5)	23 (57,5)
≥5-≤30 n (%)		13 (36,1)	49 (40,8)	62 (39,7)	12 (30,0)
>30-<60 n (%)		3 (8,3)	19 (15,8)	22 (14,1)	2 (5,0)
≥60 n (%)		2 (5,6)	13 (10,8)	15 (9,6)	3 (7,5)
Zytogenetisches Risiko					
N		37	111	148	36
Standardrisiko n (%)		25 (67,6)	85 (76,6)	110 (74,3)	24 (66,7)
Hochrisiko n (%)		12 (32,4)	26 (23,4)	38 (25,7)	12 (33,3)
del(17p) n (%)		9 (24,3)	14 (12,6)	23 (15,5)	6 (16,7)
t(4;14) n (%)		4 (10,8)	12 (10,8)	16 (10,8)	4 (11,1)
t(14;16) n (%)		1 (2,7)	3 (2,7)	4 (2,7)	3 (8,3)
Knochenmarkzellulärität (Biopsie)					
N		23	45	68	14
hyperzellulär n (%)		4 (17,4)	16 (35,6)	20 (29,4)	4 (28,6)
normozellulär n (%)		12 (52,2)	20 (44,4)	32 (47,1)	5 (35,7)
hypozellulär n (%)		3 (13,0)	6 (13,3)	9 (13,2)	3 (21,4)

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

Charakteristika	Studie	MajesTEC-1			
		RP2D nicht-BCMA vortherapiert			RP2D BCMA vortherapiert
		Phase I	Phase II (Kohorte A)	Gesamt	Phase II (Kohorte C)
		N=40	N=125	N=165	N=40
unbestimmt n (%)		4 (17,4)	3 (6,7)	7 (10,3)	2 (14,3)
Therapiehistorie					
<i>Anzahl vorangegangener Therapielinien</i>					
N		40	125	165	40
2 n (%)		3 (7,5)	2 (1,6)	5 (3,0)	0
3 n (%)		9 (22,5)	29 (23,2)	38 (23,0)	4 (10,0)
4 n (%)		4 (10,0)	31 (24,8)	35 (21,2)	3 (7,5)
5 n (%)		9 (22,5)	25 (20,0)	34 (20,6)	12 (30)
>5 n (%)		15 (37,5)	38 (30,4)	53 (32,1)	21 (52,5)
Mittelwert (SD)		5,1 (2,19)	5,1 (2,17)	5,1 (2,17)	6,9 (3,09)
Median		5,0	5,0	5,0	6,0
Spannweite		(2; 11)	(2; 14)	(2; 14)	(3; 14)
<i>Art der vorangegangenen Therapie</i>					
N		40	125	165	40
Vorangegangene Therapie mit PI n (%)		40 (100,0)	125 (100,0)	165 (100,0)	40 (100,0)
Bortezomib n (%)		39 (97,5)	123 (98,4)	162 (98,2)	38 (95,0)
Carfilzomib n (%)		32 (80,0)	87 (69,6)	119 (72,1)	33 (82,5,0)
Ixazomib n (%)		9 (22,5)	31 (24,8)	40 (24,2)	10 (25,0)
Vorangegangene Therapie mit IMiD n (%)		40 (100,0)	125 (100,0)	165 (100,0)	40 (100,0)
Lenalidomid n (%)		39 (97,5)	122 (97,6)	161 (97,6)	40 (100,0)

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

Charakteristika	Studie	MajesTEC-1			
		RP2D nicht-BCMA vortherapiert			RP2D BCMA vortherapiert
		Phase I	Phase II (Kohorte A)	Gesamt	Phase II (Kohorte C)
		N=40	N=125	N=165	N=40
Pomalidomid n (%)	31 (77,5)	108 (86,4)	139 (84,2)	38 (95,0)	
Thalidomid n (%)	12 (30,0)	48 (38,4)	60 (36,4)	17 (42,5)	
Vorangegangene Therapie mit Anti-CD38-Antikörper n (%)	40 (100,0)	125 (100,0)	165 (100,0)	40 (100,0)	
Daratumumab n (%)	40 (100,0)	112 (89,6)	152 (92,1)	35 (87,5)	
Isatuximab n (%)	0	21 (16,8)	21 (12,7)	5 (12,5)	
Vorangegangene Anti-BCMA-Therapie n (%)	-	-	-	40 (100,0)	
ADC n (%)	-	-	-	29 (72,5)	
CAR-T n (%)	-	-	-	15 (37,5)	
Vorherige Selinexor-Therapie n (%)	1 (2,5)	5 (4,0)	6 (3,6)	4 (10,0)	
Vorherige Melphalan-Flufenamid-Therapie n (%)	1 (2,5)	0	1 (0,6)	1 (2,5)	
Vorherige PI+IMiD n (%)	40 (100,0)	125 (100,0)	165 (100,0)	40 (100,0)	
Vorherige PI+IMiD+Anti-CD38 n (%)	40 (100,0)	125 (100,0)	165 (100,0)	40 (100,0)	
Fünffach exponiert n (%)	26 (65,0)	90 (72,0)	116 (70,3)	32 (80,0)	
Vorherige Transplantation n (%)	34 (85,0)	101 (80,8)	135 (81,8)	36 (90,0)	
ASCT n (%)	34 (85,0)	101 (80,8)	135 (81,8)	36 (90,0)	
1 n (%)	28 (70,0)	84 (67,2)	112 (67,9)	26 (65,0)	
≥2 n (%)	6 (15,0)	17 (13,6)	23 (13,9)	10 (25,0)	
AlloSCT n (%)	4 (10,0)	4 (3,2)	8 (4,8)	0	
Vorherige Strahlentherapie n (%)	18 (45,0)	49 (39,2)	67 (40,6)	22 (55,0)	
Vorherige tumorbedingte Operation/Prozedur n (%)	5 (12,5)	19 (15,2)	24 (14,5)	10 (25,0)	

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

Charakteristika	Studie	MajesTEC-1			
		RP2D nicht-BCMA vortherapiert			RP2D BCMA vortherapiert
		Phase I	Phase II (Kohorte A)	Gesamt	Phase II (Kohorte C)
		N=40	N=125	N=165	N=40
Refraktärität					
N		40	125	165	40
Refraktärität gegenüber einer der Vortherapien n (%)		40 (100,0)	124 (99,2)	164 (99,4)	40 (100,0)
Refraktärität gegenüber					
PI n (%)		34 (85,0)	108 (86,4)	142 (86,1)	36 (90,0)
IMiD n (%)		38 (95,0)	114 (91,2)	152 (92,1)	39 (97,5)
CD38-Antikörper n (%)		39 (97,5)	109 (87,2)	148 (89,7)	38 (95,0)
Anti-BCMA n (%)		-	-	-	27 (67,5)
ADC n (%)		-	-	-	24 (60,0)
CAR-T n (%)		-	-	-	5 (12,5)
Doppelt refraktär (PI + IMiD) n (%)		33 (82,5)	100 (80,0)	133 (80,6)	35 (87,5)
Dreifach-refraktär (PI + IMiD + Anti-CD38) n (%)		32 (80,0)	96 (76,8)	128 (77,6)	34 (85,0)
Fünffach-refraktär (2 PI + 2 IMiD + Anti-CD38) n (%)		16 (40,0)	34 (27,2)	50 (30,3)	14 (35,0)
Refraktärität gegenüber der letzten vorangegangenen Therapielinie n (%)		33 (82,5)	115 (92,0)	148 (89,7)	34 (85,0)
Refraktärität gegenüber					
Bortezomib n (%)		21 (52,5)	62 (49,6)	83 (50,3)	22 (55,0)
Carfilzomib n (%)		27 (67,5)	68 (54,4)	95 (57,6)	27 (67,5)
Ixazomib n (%)		8 (20,0)	24 (19,2)	32 (19,4)	5 (12,5)
Lenalidomid n (%)		34 (85,0)	99 (79,2)	133 (80,6)	32 (80,0)
Pomalidomid n (%)		29 (72,5)	98 (78,4)	127 (77,0)	35 (87,5)

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

Charakteristika	Studie	MajesTEC-1			
		RP2D nicht-BCMA vortherapiert			RP2D BCMA vortherapiert
		Phase I	Phase II (Kohorte A)	Gesamt	Phase II (Kohorte C)
		N=40	N=125	N=165	N=40
Thalidomid n (%)		5 (12,5)	11 (8,8)	16 (9,7)	1 (2,5)
Daratumumab n (%)		39 (97,5)	95 (76,0)	134 (81,2)	33 (82,5)
Isatuximab n (%)		0	21 (16,8)	21 (12,7)	5 (12,5)
Selinexor n (%)		0	4 (3,2)	4 (2,4)	4 (10,0)
Melphalan Flufenamid n (%)		1 (2,5)	0	1 (0,6)	1 (2,5)

a: Einschließlich Studienteilnehmern ohne positive Immunfixation, aber mit Nachweis von freiem Leichtketten-Kappa durch einen FLC-Test.

b: Einschließlich Studienteilnehmern ohne positive Immunfixation, aber mit Nachweis von freiem Leichtketten-Lambda durch einen FLC-Test.

c: Das ISS-Stadium wird anhand von β 2-Mikroglobulin und Albumin im Serum ermittelt.

d: Das R-ISS-Stadium wird auf der Grundlage der Kombination von β 2-Mikroglobulin und Albumin im Serum, dem genetischen Risiko und der Höhe des Laktat Dehydrogenase-Spiegel (LDH) ermittelt.

e: Der Maximalwert der Knochenmarksbiopsie oder des Knochenmarkspirats wird ausgewählt, wenn beide Ergebnisse vorliegen.

Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate); AlloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CAR-T: Chimärer Antigenrezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells); cm: Zentimeter; CD: Cluster of Differentiation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); IMiD: Immunmodulator (Immunomodulatory imide Drug); IMWG: International Myeloma Working Group; IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; ISS: International Staging System; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; LDH: Laktatdehydrogenase; kg: Kilogramm; PI: Proteasom-inhibitor; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67, 68)

Tabelle 4-37: Angaben zum Studienverlauf – weitere Untersuchungen – MajesTEC-1

Dauer der Studienphase Endpunktkategorie	MajesTEC-1	
	RP2D nicht-BCMA vortherapiert Median [Monate]	RP2D BCMA vortherapiert Median [Monate]
Behandlungsdauer ^a	8,5	5,2
Beobachtungsdauer ^a		
Gesamtüberleben	14,1	12,5
PFS-IRC	13,1	9,5
EQ-5D-5L	7,8	4,4
EORTC QLQ-C30	8,4	4,9
PGI-S	8,4	4,9
Verträglichkeit	9,5	6,2

a: zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt (16.03.2022)
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee); PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose)

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

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

4.3.2.3.2.1.1 Studiendesign

Bei der Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine offene, multizentrische, einarmige Phase I/II-Studie mit Teclistamab bei erwachsenen Studienteilnehmern mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom. Die Studie MajesTEC-1 wird in drei Teilen durchgeführt. In der Phase I erfolgen die Dosisescalation (Teil 1) und die Dosisexpansion mit der mutmaßlichen empfohlenen Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 dose(s), RP2D) (Teil 2). In der Phase II werden in verschiedenen Kohorten Studienteilnehmer mit rezidiviertem oder

refraktärem Multiplen Myelom mit ungedecktem medizinischem Bedarf mit der RP2D behandelt (Kohorte A, Kohorte C, Teil 3). Das übergeordnete Ziel der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit und der Verträglichkeit von Teclistamab. Das primäre Ziel ist in Teil 1 die Bewertung der Sicherheit, in Teil 2 die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit und in Teil 3 die Bewertung der Wirksamkeit.

Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf dem hämatologischen Ansprechen und der hämatologischen Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird ein unabhängiges, als verblindet geltendes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) die Bewertung und die Beurteilung dieser Endpunkte vornehmen. Das IRC setzt sich aus drei Ärzten zusammen, die über Fachwissen und klinische Erfahrung in der Diagnose und Behandlung des Multiplen Myeloms verfügen, die jedoch nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt sind. Die Mitglieder des IRC führen eine unabhängige Bewertung der Daten der RP2D-Studienteilnehmer durch, einschließlich der Teilnehmer der Phase I, die in den Teilen 1 und 2 mit Teclistamab behandelt wurden. Der Hauptzweck der Bewertung durch das IRC ist, eine unabhängige Bestimmung des Ansprechens bzw. der Krankheitsprogression zu ermöglichen und eine einheitliche Bewertung für die Studienteilnehmer zu gewährleisten. Das IRC nimmt die Bewertung anhand der IMWG-Kriterien von 2016 (21) in Kombination mit der klinischen Beurteilung zur Bewertung vor. Für jeden Studienteilnehmer werden das von der IRC bewertete Gesamtansprechen bzw. die Krankheitsprogression sowie der jeweils entsprechende Zeitpunkt auf der Grundlage eines 2/3-Mehrheitsquorums festgelegt. Gleichzeitig werden diese Endpunkte mittels eines auf den IMWG-Kriterien von 2016 (21) basierenden Computeralgorithmus ausgewertet.

Die Abbildung 4-6 veranschaulicht das Studiendesign. Die Beschreibung der einzelnen Studienpopulationen der Phase I und Phase II sowie der verschiedenen Kohorten findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2.

In dieser Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der mit der RP2D behandelten Studienteilnehmer der Phase I und der Phase II Kohorte A gepoolt als Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* präsentiert. Die Ergebnisse der mit der RP2D behandelten Studienteilnehmer der Phase II Kohorte C werden als Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* separat dargestellt.

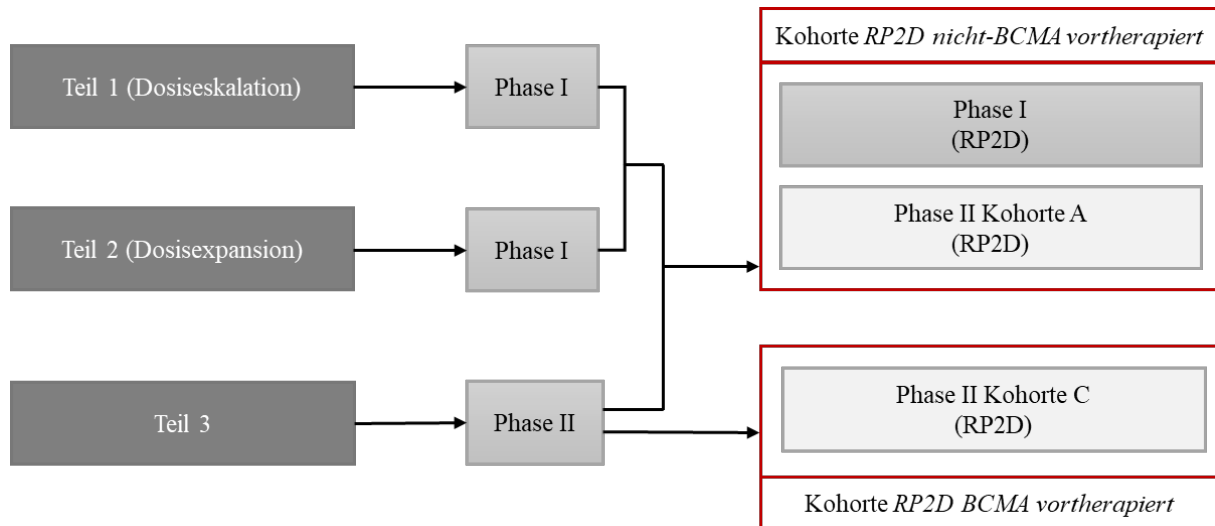


Abbildung 4-6: Studiendesign der Studie MajesTEC-1 und die nutzenbewertungsrelevanten Kohorten

4.3.2.3.2.1.2 Studienpopulation

Die Studie MajesTEC-1 umfasst zwei Studienphasen, die Phase I und die Phase II. Eingeschlossen werden erwachsene Studienteilnehmer mit einer dokumentierten Diagnose eines Multiplen Myeloms gemäß den IMWG-Kriterien sowie einem ECOG-PS Status vom Grad 0 oder 1.

Phase I Teil 1 (Dosisescalation) und Phase I Teil 2 (Dosisexpansion)

In die Phase I werden Studienteilnehmer mit messbarem Multiplen Myelom eingeschlossen, bei denen das Multiple Myelom rezidiert oder refraktär gegenüber etablierten Therapien mit bekanntem klinischem Nutzen beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom ist, oder die die etablierten Therapien nicht tolerieren und nach Ansicht des behandelnden Arztes für eine Behandlung mit Teclistamab in Frage kommen. Die vorangegangenen Therapielinien müssen einen PI, einen IMiD und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper in beliebiger Reihenfolge während des Behandlungsverlaufs beinhalten. Studienteilnehmer, die einen PI, einen IMiD oder einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper nicht toleriert haben, sind zugelassen. Eine vorangehende Anti-BCMA-Therapie war nicht erlaubt.

In Phase I Teil 2 der Studie (Dosisexpansion) muss zusätzlich zu den oben genannten Kriterien das Multiple Myelom gemäß den aktuellen von der IMWG veröffentlichten Richtlinien durch eine zentrale Laboruntersuchung messbar sein. Wenn keine zentrale Laboruntersuchung verfügbar ist, müssen die relevanten lokalen Labormessungen den erforderlichen Mindestwert um mindestens 25 % übersteigen.

Phase II Teil 3

In dieser Studienphase gelten die gleichen Kriterien wie für die Phase I, es erfolgt jedoch in Bezug auf die Vortherapie eine weitere Charakterisierung der Studienpopulation in zwei Kohorten, Kohorte A und Kohorte C. Dabei werden in die Kohorte A Studienteilnehmer eingeschlossen, die 1) ≥ 3 vorherige Therapielinien erhalten haben und 2) zuvor einen PI, einen

IMiD und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper erhalten haben. Eine vorangehende Anti-BCMA-Behandlung war in Kohorte A ausgeschlossen. Die Studienteilnehmer der Kohorte A entsprechen demzufolge den mit der RP2D für Teclistamab behandelten Studienteilnehmern der Phase I, sodass diese beiden Studienpopulationen gepoolt werden können und die Studienergebnisse der gepoolten Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* präsentiert werden.

In die Kohorte C werden Studienteilnehmer eingeschlossen, welche die gleichen Kriterien erfüllen wie diejenigen der Kohorte A, also ≥ 3 vorherige Therapielinien mit einem PI, einem IMiD, einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper erhalten haben. Zusätzlich müssen die Studienteilnehmer der Kohorte C eine vorherige Anti-BCMA-Behandlung (zum Beispiel mit CAR-T-Zellen oder einem ADC) erhalten haben. Die Ergebnisse der Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* werden separat betrachtet.

Beide Kohorten entsprechen der Population des zugelassenen Anwendungsgebiets von Teclistamab, sodass für Kohorten kein Zuschnitt erforderlich ist. Die Ergebnisdarstellung erfolgt für die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* für N=165 Studienteilnehmer, für die Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* für N=40 Studienteilnehmer.

4.3.2.3.2.1.3 Intervention

Phase I

In Phase I Teil 1 der Studie MajesTEC-1 werden verschiedene Dosiseskaltionsstufen in unterschiedlichen Applikationsformen untersucht. Die Dosiseskaltion umfasst die Verabreichung von Teclistamab i.v. von 0,0003 bis 0,0192 mg/kg zweiwöchentlich (Q2W) oder von 0,0192 bis 0,72 mg/kg wöchentlich (QW). Alternativ wird die Verabreichung von Teclistamab s.c. von 0,08 bis 1,5 mg/kg QW untersucht. Zusätzliche Kohorten, die wöchentliche gewichtsbasierte Behandlungsdosierungen höher als die RP2D sowie andere Dosierungsschemata für die subkutane Gabe (mit Behandlungsdosen von bis zu 6 mg/kg und mit fixer Dosierung) erhalten, werden in Phase I untersucht. Etwa der Hälfte der i.v.-Behandlungsdosen und allen s.c.-Behandlungsdosen ging eine Step-up Dosis voraus.

In Phase I Teil 2 der Studie MajesTEC-1 wird die Behandlungsdosierung von 0,72 mg/kg Teclistamab i.v. QW und 1,5 mg/kg Teclistamab s.c. QW erweitert. Innerhalb des wöchentlichen Dosierungsschema wird die Verabreichung von 1,5 mg/kg Teclistamab s.c. an den Tagen 1, 8 und 15 eines 21-Tage Zyklus bis zur Krankheitsprogression mit zwei vorangehenden Step-up Dosen Teclistamab s.c., die 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1 mit jeweils 0,06 mg/kg und 0,3 mg/kg erfolgen, untersucht. Innerhalb des zweiwöchentlichen Dosierungsschema wird die Verabreichung von 3 mg/kg Teclistamab s.c. an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tage Zyklus bis zur Krankheitsprogression mit drei vorangehenden Step-up Dosen Teclistamab s.c., die 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1 mit jeweils 0,01 mg/kg, 0,06 mg/kg und 0,3 mg/kg erfolgen, untersucht. Innerhalb des vierwöchentlichen Dosierungsschema wird die Verabreichung von 3 mg/kg Teclistamab s.c. an Tag 1 eines 28-Tage Zyklus bis zur Krankheitsprogression mit drei vorangehenden Step-up Dosen Teclistamab s.c., die 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1 mit jeweils 0,01 mg/kg, 0,06 mg/kg und 0,03 mg/kg erfolgen, untersucht.

Die in Phase I der Studie MajesTEC-1 verabreichte Prämedikation, kann – wie vom Safety Evaluation Team (SET) in Teil 1 und Teil 2 der Studie festgelegt – auf der Grundlage neuer Sicherheits- und anderer Daten geändert werden. In Teil 1 können explorative Kohorten aufgenommen werden, um die Verabreichung von Tocilizumab (als Prämedikation) oder von niedrig dosiertem Dexamethason (täglich bei der Step-up Dosis und zu Beginn von Zyklus 1) zu untersuchen. In der initialen explorativen Kohorte zur Prüfung von Tocilizumab als Prämedikation wird eine Einzeldosis von 8 mg/kg Tocilizumab als Infusion über eine Stunde (maximal 800 mg) bis zu 4 Stunden vor der Verabreichung der ersten Step-up Dosis verabreicht. In der initialen explorativen Kohorte, in der die tägliche Verabreichung von niedrig dosiertem Dexamethason während der Step-up Dosis und zu Beginn von Zyklus 1 untersucht werden soll, wird Dexamethason in einer Dosis von 4 mg oral zweimal täglich verabreicht, beginnend mit dem Tag der ersten Step-up Dosis bis zum dritten Tag von Zyklus 1. Beide explorativen Ansätze können für nachfolgende Kohorten mit Genehmigung des SET und Dokumentation aller Änderungen im SET-Sitzungsprotokoll auf der Grundlage neuer Sicherheits- und anderer Daten geändert werden. Wird im Fall der i.v.-Applikation der Studienmedikation diese aufgrund akuter Toxizität für ≥ 4 Stunden unterbrochen, sollten vor der erneuten Verabreichung der Studienmedikation Antihistaminika und Antipyretika verabreicht werden.

In dieser Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der mit der s.c. verabreichten RP2D behandelten Studienteilnehmer der Phase I präsentiert (siehe Abbildung 4-342).

Phase II

In Phase II (Teil 3) der Studie MajesTEC-1 erhalten alle Studienteilnehmer dieselbe Dosis des Prüfpräparats wie die Studienteilnehmer in Teil 2 (Phase I). Innerhalb des wöchentlichen Dosierungsschema wird die Verabreichung von 1,5 mg/kg Teclistamab s.c. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage Zyklus bis zur Krankheitsprogression mit zwei vorangehenden Step-up Dosen Teclistamab s.c., die 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1 mit jeweils 0,06 mg/kg und 0,3 mg/kg erfolgen, untersucht. Ein Wechsel von der wöchentlichen auf die zweiwöchentliche Gabe (Tag 1 und 15 eines 28-tägigen Zyklus, ± 7 Tage) kann mit Genehmigung des Sponsors erfolgen, sofern ein Studienteilnehmer seit mindestens 6 Monaten auf die Behandlung angesprochen hat (CR oder besser). Innerhalb des zweiwöchentlichen Dosierungsschema wird die Verabreichung von 3 mg/kg Teclistamab s.c. an Tag 1 und 15 eines 28-Tage Zyklus bis zur Krankheitsprogression mit drei vorangehenden Step-up Dosen Teclistamab s.c., die 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1 mit jeweils 0,01 mg/kg, 0,06 mg/kg und 0,3 mg/kg erfolgen, untersucht.

In Phase II der Studie erhalten alle Studienteilnehmer die entsprechende Prämedikation. Vor der Step-up Dosis und Zyklus 1 Tag 1 ist die Gabe von Glukokortikoiden (Dexamethason, 16 mg) p.o. oder i.v. 2 Stunden (± 1 Stunde) vor Gabe des Prüfpräparats erforderlich. Dexamethason als Prämedikation sollte nicht nach Zyklus 1 Tag 1 verabreicht werden, außer in bestimmten Fällen (siehe Tabelle 4-35). Weiterhin ist vor der Step-up Dosis und Zyklus 1 Tag 1 die Gabe von Antihistamin [Diphenylhydramin (50 mg) oder gleichwertig] p.o. 1 Stunde (± 15 Minuten) oder i.v. [Beginn der Infusion 30 Minuten (± 15 Minuten)] vor Gabe des Prüfpräparats erforderlich. Außerdem ist die Gabe eines Antipyretikums [Acetaminophen

(650 mg bis 1000 mg) oder gleichwertig] p.o. oder i.v. 1 Stunde (± 15 Minuten) vor Gabe des Prüfpräparats erforderlich. Eine Übersicht in welchen Fällen außerdem eine Prämedikation mit Antihistaminika und Antipyretika angezeigt sein kann, ist der Tabelle 4-35 zu entnehmen. Optional kann ein H₂-Antagonist [Ranitidin (50 mg) oder gleichwertig] p.o. oder i.v. gemäß institutioneller Praxis verabreicht werden. Ebenfalls kann optional ein Antiemetikum [Ondansetron (16 mg) oder gleichwertig] p.o. oder i.v. gemäß institutioneller Praxis verabreicht werden.

Teclistamab wird den Studienteilnehmern in der Studie MajesTEC-1 bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bis zur inakzeptablen Toxizität, bis zum Widerruf der Einwilligungserklärung, bis zum Tod oder bis zum Studienende (definiert als 2 Jahre nach der ersten Dosierung des letzten Studienteilnehmers) verabreicht.

Eine Übersicht der Studienintervention und verabreichten Prämedikation kann der Tabelle 4-35 entnommen werden.

4.3.2.3.2.1.4 Dauer der Studie

Die Studie MajesTEC-1 umfasst zwei Studienphasen, die Phase I und die Phase II.

Die Phase I beinhaltet vor der ersten Studienmedikation eine Screeningphase von 28 Tagen. In der Dosisescalationsphase (Phase I Teil 1) werden für jede Dosisstufe mindestens 3 Studienteilnehmer mit einem vollständigen Behandlungszyklus behandelt, bevor die nächste Dosisstufe bestimmt wird. In der Dosisexpansionsphase (Phase I Teil 2) werden bis zu 40 Studienteilnehmer mit der in Teil 1 ermittelten RP2D mit Teclistamab behandelt.

Die Aufnahme in die Phase II der Studie MajesTEC-1 beginnt, wenn mindestens 20 Studienteilnehmer mit Teclistamab in einer Dosierung von 1.500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht s.c. für mindestens 1 Zyklus behandelt worden sind.

Die Analyse des primären Endpunktes erfolgt ca. nach 6 Monaten, nachdem der 100. Studienteilnehmer der Phase II Teil 3 Kohorte A die Initialdosis Teclistamab erhalten hat. Eine weitere Analyse wird ca. nach 8-12 Monaten nachdem der 100. Studienteilnehmer der Phase II Teil 3 Kohorte A die Initialdosis Teclistamab erhalten hat, durchgeführt.

Das Studienende wird definiert als 2 Jahre, nachdem der letzte eingeschlossene Studienteilnehmer die Initialdosis Teclistamab erhalten hat.

Der Studienbeginn der Studie MajesTEC-1 ist der 16.05.2017. Der Einschluss von Studienteilnehmern in die Phase I Teil 1 beginnt am 08.06.2017 und in die Phase I Teil 2 am 18.03.2017. In die Phase II Teil 3 Kohorte A beginnt der Einschluss am 22.09.2020 und in die Kohorte C am 22.10.2020.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt am 16.03.2022 beträgt die mediane Behandlungsdauer für die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortheraPIert* 8,5 Monate, für die Kohorte *RP2D BCMA vortheraPIert* 5,2 Monate. Für das *Gesamtüberleben* beträgt die mediane

Nachbeobachtungsdauer für die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* 14,1 Monate, für die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* 12,5 Monate. Für das *Progressionsfreie Überleben* beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer für die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* 13,1 Monate, für die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* 9,5 Monate. Für den mit dem EQ-5D-5L erhobenen Endpunkt beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer für die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* 7,8 Monate, für die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* 4,4 Monate. Für die mit dem Instrument EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer für die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* 8,4 Monate, für die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* 4,9 Monate. Für den mit dem Instrument PGI-S erhobenen Endpunkt beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer für die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* 8,4 Monate, für die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* 4,9 Monate. Für die Verträglichkeitsendpunkte beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer für die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* 9,5 Monate, für die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* 6,2 Monate.

4.3.2.3.2.1.5 Analysezeitraum und Datenschnitte

Die in diesem Dossier zu der Studie MajesTEC-1 präsentierten Ergebnisse beziehen sich auf Daten für den Erhebungszeitraum vom 16.05.2017 (Studieninitiierung: Öffnung des ersten Studienzentrums) bis zum 16.03.2022 (vierter Datenschnitt, Datenbankschluss: 19.04.2022).

Der erste Datenschnitt ist ein präspezifizierter Datenschnitt, der im Rahmen der primären Analyse für die Studie MajesTEC-1 am 07.09.2021 erfolgte. Bei dem zweiten Datenschnitt vom 09.11.2021 handelt es sich um eine nicht präspezifizierte Follow-up Analyse der Wirksamkeitsendpunkte. Der 120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt der Sicherheitsendpunkte (dritter Datenschnitt) fand am 04.01.2022 statt und wurde auf Anforderung der Food and Drug Administration (FDA) durchgeführt. Der vierte Datenschnitt vom 16.03.2022 wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses gefordert. Der fünfte Datenschnitt ist ein nicht präspezifizierter Datenschnitt, der am 09.12.2022 mit dem Ziel einer wissenschaftlichen Publikation erfolgte. Bei dem sechsten Datenschnitt vom 04.01.2023 handelt es sich um einen nicht präspezifizierten Datenschnitt, der im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses der EMA für die Zulassung eines zweiwöchentlichen Therapieregimes im Anwendungsgebiet erfolgte. Die Zulassung für das zweiwöchentliche Therapieregime erfolgte am 16.08.2023 (81).

Im Rahmen der Studie MajesTEC-1 können Studienteilnehmer nach komplettem Ansprechen oder besser von der wöchentlichen auf die zweiwöchentliche Gabe mit Teclistamab wechseln. Zum Zeitpunkt der primären Analyse wechselten 12,7 %, zum vierten Datenschnitt 23 % und zum letzten Datenschnitt 38,2 % der Studienteilnehmer auf die zweiwöchentliche Gabe.

Tabelle 4-38: Datenschnitte der Studie MajesTEC-1

Datenschnitt	Grund	Dosierungswechsler ^a (%)
<u>1. Datenschnitt</u> 07.09.2021	Primäre Analyse	12,7
<u>2. Datenschnitt</u> 09.11.2021	Wirksamkeitsdatenschnitt: Update zur Wirksamkeitsanalyse	16,7
<u>3. Datenschnitt</u> 04.01.2022	120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt	n.a.
<u>4. Datenschnitt</u> 16.03.2022	Im Zulassungsprozess von der EMA geforderter Datenschnitt	23
<u>5. Datenschnitt</u> 09.12.2022	Publikationsdatenschnitt	n.a.
<u>6. Datenschnitt</u> 04.01.2023	Daten für die Zulassung des zweiwöchentlichen Therapieregimes ^b	38,2

a: Im Rahmen der Studie MajesTEC-1 können Studienteilnehmer von der wöchentlichen auf die zweiwöchentliche Gabe mit Teclistamab wechseln, sofern seit mindestens sechs Monaten auf die Behandlung angesprochen wurde (CR oder besser).
b: Die Zulassung erfolgte am 16.08.2023 (81).
Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); n.a.: nicht angegeben

Gemäß den Modulvorlagen sollen im Dossier die Ergebnisse der a priori geplanten oder von den Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitte dargestellt werden. Demzufolge werden die Ergebnisse des vierten Datenschnitts vom 16.03.2022 dargestellt, da dieser im Rahmen der Zulassung von der EMA angefordert wurde. Somit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse der später durchgeführten Datenschnitte werden in diesem Dossier nicht berichtet, da diese weder a priori geplant noch von den Zulassungsbehörden angefordert wurden. Nachfolgend wird der vierte Datenschnitt auch als nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt bezeichnet.

4.3.2.3.2.1.6 Endpunkte

In der Studie MajesTEC-1 ist als primärer Endpunkt für die Phase I die Verträglichkeit und für die Phase II die ORR definiert. Daneben werden in der Studie MajesTEC-1 weitere patientenrelevante oder für die Verdeutlichung des Nutzens von Teclistamab klinisch relevante Endpunkte erhoben, welche im Dossier innerhalb der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit umfassend dargestellt werden.

Eine Übersicht über die in der Studie MajesTEC-1 erhobenen und im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 4-40 in Abschnitt 4.3.2.3.3. Die Einordnung der

Patientenrelevanz sowie die Beschreibung der Operationalisierung der erhobenen Endpunkte erfolgt in Abschnitt 4.2.5.2.2 und in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.

4.3.2.3.2.1.7 Patientencharakteristika

In der Studie MajesTEC-1 weisen die beiden Kohorten *nicht-BCMA vortherapiert* und *BCMA vortherapiert* für Patienten mit Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, typische demografische und krankheitsspezifische Charakteristika auf (Tabelle 4-36).

Die Studienteilnehmer der Kohorte *nicht-BCMA vortherapiert* sind zu Studienbeginn im Median 64,0 Jahre alt (Phase I: 62,5 Jahre; Phase II: 64,0 Jahre). Sie sind zu 58,2 % männlich (Phase I: 65 %; Phase II: 56 %). Der überwiegende Anteil (81,2 %) ist weißer Abstammung (Phase I: 85,0%; Phase II: 80,0 %) sowie 87,3 % von nicht spanischer oder nicht lateinamerikanischer ethnischer Zugehörigkeit (Phase I: 82,5 %; Phase II: 88,8 %). In der Kohorte *nicht-BCMA vortherapiert* weisen zu Baseline 33,3 % einen ECOG-PS von 0 auf (Phase I: 42,5 %; Phase II: 30,4 %) und 66,1 % einen ECOG-PS von 1 (Phase I: 57,5 %; Phase II: 68,8 %). 1 Studienteilnehmer der Phase II weist einen ECOG-PS von 3 auf. Hinsichtlich der Krankheitsschwere gemäß International Staging System (ISS) haben 52,5 % der Studienteilnehmer der Kohorte *nicht-BCMA vortherapiert* zu Studienbeginn ein ISS-Stadium I (Phase I: 61,5 %; Phase II: 49,6 %), 35,2 % ein Stadium II (Phase I: 28,2 %; Phase II: 37,4 %) und 12,3 % ein ISS-Stadium III (Phase I: 10,3 %; Phase II: 13,0 %). Die Zeit von der Diagnose bis zur ersten Gabe von Teclistamab beträgt im Median 6,0 Jahre (Phase I: 5,6 Jahre; Phase II: 6,2 Jahre). Bezüglich anderer Myelom-spezifischer Parameter wie u. a. Myelom-Typ, zytogenetisches Risiko sowie Anzahl der lytischen Knochenläsionen und extramedullären Plasmazytome weisen die Studienteilnehmer der Kohorte *nicht-BCMA vortherapiert* zu Studienbeginn typische krankheitsspezifische Charakteristika auf, die zwischen Phase I und Phase II ausgeglichen sind. Hinsichtlich der Therapiehistorie haben die Studienteilnehmer der Kohorte *nicht-BCMA vortherapiert* im Median 5 vorangegangene Therapielinien erhalten (Phase I: 5,0; Phase II: 5,0). Zudem haben alle Studienteilnehmer der Kohorte *nicht-BCMA vortherapiert* zu Studienbeginn eine vorangegangene Therapie mit einem PI, einem IMiD und eine Therapie mit einem Anti-CD38-Antikörper erhalten. Weiterhin ist der Großteil (70,3 %) der Studienteilnehmer der Kohorte *nicht-BCMA vortherapiert* fünffach exponiert (Phase I: 65,0 %; Phase II: 72,0 %) und der überwiegende Anteil (81,8 %) erhielt zuvor eine Stammzelltransplantation (Phase I: 85,0 %; Phase II: 80,8 %). Mit Ausnahme von 1 Studienteilnehmer der Phase II sind alle Studienteilnehmer der Kohorte *nicht-BCMA vortherapiert* refraktär gegenüber einer der Vortherapien. Zudem ist der Großteil (89,7 %) der Studienteilnehmer der Kohorte *nicht-BCMA vortherapiert* refraktär gegenüber der letzten vorangegangenen Therapielinie (Phase I: 82,5 %; Phase II: 92,0 %). 77,6 % der Studienteilnehmer der Kohorte *nicht-BCMA vortherapiert* sind darüber hinaus dreifach-refraktär gegenüber einem PI, einem IMiD und einem Anti-CD38-Antikörper (Phase I: 80,0 %; Phase II: 76,8 %). Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Studienteilnehmer der Phase I und Phase II der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* hinreichend vergleichbar sind, dass die Ergebnisse im vorliegenden Dossier gemeinsam betrachtet werden können.

Die Studienteilnehmer der Kohorte *BCMA vortherapiert* sind zu Studienbeginn im Median 63,5 Jahre alt und sind zu 62,5 % männlich. Der überwiegende Anteil (87,5 %) ist weißer Abstammung sowie 85,0 % von nicht spanischer oder nicht lateinamerikanischer ethnischer Zugehörigkeit. In der Kohorte *BCMA vortherapiert* weisen 25,0 % einen ECOG-PS von 0 auf und 75,0 % einen ECOG-PS von 1. Hinsichtlich der Krankheitsschwere gemäß International Staging System (ISS) haben 52,5 % der Studienteilnehmer der Kohorte *BCMA vortherapiert* zu Studienbeginn ein ISS-Stadium I, 22,5 % ein Stadium II und 25,0 % ein ISS-Stadium III. Die Zeit von der Diagnose bis zur ersten Gabe von Teclistamab beträgt im Median 6,5 Jahre. Bezüglich anderer Myelom-spezifischer Parameter wie u. a. Myelom-Typ, zytogenetisches Risiko sowie Anzahl der lytischen Knochenläsionen und extramedullären Plasmazytome weisen die Studienteilnehmer der Kohorte *BCMA vortherapiert* zu Studienbeginn typische krankheitsspezifische Charakteristika auf. Hinsichtlich der Therapiehistorie haben die Studienteilnehmer der Kohorte *BCMA vortherapiert* im Median 6 vorangegangene Therapielinien erhalten. Weiterhin haben alle Studienteilnehmer der Kohorte *BCMA vortherapiert* zu Studienbeginn eine vorangegangene Therapie mit einem PI, einem IMiD und einem Anti-CD38-Antikörper sowie eine Anti-BCMA gerichtete Therapie erhalten. Zudem ist der Großteil (80,0 %) der Studienteilnehmer der Kohorte *BCMA vortherapiert* zu Studienbeginn fünffach exponiert und erhielt zuvor eine Stammzelltransplantation (90 %). Alle Studienteilnehmer der Kohorte *BCMA vortherapiert* sind refraktär gegenüber einer der Vortherapien. Weiterhin ist der überwiegende Anteil der Studienteilnehmer der Kohorte *BCMA vortherapiert* refraktär gegenüber der letzten vorangegangenen Therapielinie (85,0 %) und darüber hinaus dreifach-refraktär gegenüber einem PI, einem IMiD und einem Anti-CD38-Antikörper (85,0 %).

Eine detaillierte Darstellung der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika ist der Tabelle 4-36 zu entnehmen.

4.3.2.3.2.1.8 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie MajesTEC-1 wird insgesamt in 10 Ländern und 39 Zentren durchgeführt. Unter den teilnehmenden Ländern befinden sich Studienzentren (Angabe der Anzahl der Studienzentren in Klammern) in Belgien (2), Deutschland (3), Frankreich (6), Italien (2), Kanada (4), Niederlande (1), Spanien (7), Schweden (3), USA (8), UK (3) (siehe Tabelle 4-34). Dabei nehmen Deutschland, Italien, Kanada und UK nur an der Phase II der Studie MajesTEC-1 teil.

In der Studie MajesTEC-1 sind in der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* 81,2 % der Studienteilnehmer weißer Hautfarbe, die verbleibenden 18,8 % teilen sich auf andere Abstammungen auf. In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* sind 87,5 % der Studienteilnehmer weißer Hautfarbe, bei 12,5 % liegt eine andere Abstammung vor. Mögliche Effektunterschiede zwischen den Abstammungen oder Ländern werden in einer Subgruppenanalyse der Studie MajesTEC-1 untersucht. Dabei zeigen sich keine Hinweise auf relevante Effektunterschiede zwischen den verschiedenen Abstammungen und Ländern (siehe auch Subgruppenanalysen Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

Insgesamt liegen für die Studie MajesTEC-1 keine Hinweise auf Unterschiede zwischen den oben diskutierten Bevölkerungsgruppen oder Ländern und Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MajesTEC-1	- ^a	- ^a	nein	nein	ja	ja	- ^b

a: Nicht zutreffend für nicht randomisierte Studien
b: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie. Eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung entfällt. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren werden nicht identifiziert. Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen. Auf eine Bewertung endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte wird entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage ebenfalls verzichtet.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität									HRQoL	Verträglichkeit
	Gesamtüberleben	PFS	Ansprechen	Zeit bis zum Ansprechen	Dauer des Ansprechens	Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	MRD-Negativität	EQ-5D VAS	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	PGI-S	EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	UE
MajesTEC-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); UE: Unerwünschte Ereignisse.

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Mortalität

4.3.2.3.3.1.1.1 Gesamtüberleben

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
MajesTEC-1	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>Der Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation und dem Datum des Todes des Studienteilnehmers jeglicher Ursache.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Studienteilnehmer, die für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen („Lost-to-follow-up“), werden zum Zeitpunkt, an dem sie für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, zensiert.</p> <p>Das Versterben von Studienteilnehmern, das nach Rücknahme der Einverständniserklärung der Studienteilnehmer erfolgt und für das die Todesdaten nach geltender Vorschrift erhoben werden, wird als Ereignis gewertet.</p> <p>Die Daten von lebenden Studienteilnehmern oder von Studienteilnehmern mit unbekanntem Vitalstatus werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, von dem bekannt ist, dass der Studienteilnehmer noch lebt. Der letzte Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass der Studienteilnehmer noch lebt, wird durch das letzte erfasste Datum bestimmt, zu dem innerhalb der klinischen Datenbank ausgewählte Erhebungen dokumentiert sind.</p> <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Einzelstudie deskriptiv dargestellt.</p> <p><i>Datenschnitt</i></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 16.03.2022.</p>
Abkürzungen: ITT: Intention to treat	

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Gesamtüberleben* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MajesTEC-1	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
<p>a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Endpunktebene vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet.</p> <p>ITT: Intention to Treat</p>						

Bei der Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie, für die gemäß Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist. Die Daten zum *Gesamtüberleben* werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt *Gesamtüberleben* von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer jeweils der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* sowie der Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Gesamtüberleben* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Gesamtüberleben* vorgenommen.

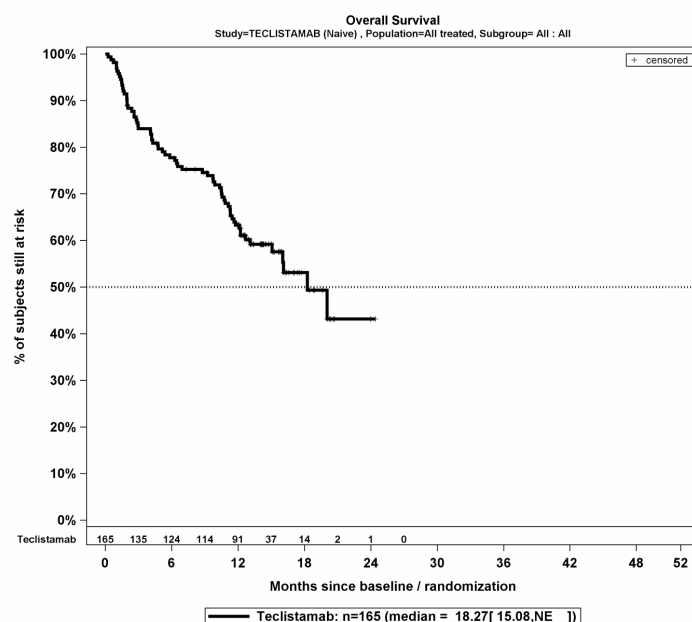
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für *Gesamtüberleben – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Gesamtüberleben	68/165 (41,2%)	18,27 [15,08; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B Cell Maturation Antigen); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II Dosierung (Recommended Phase 2 Dose). Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 68 Ereignisse (41,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 18,27 Monate.

Die Abbildung 4-7 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamtüberleben – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

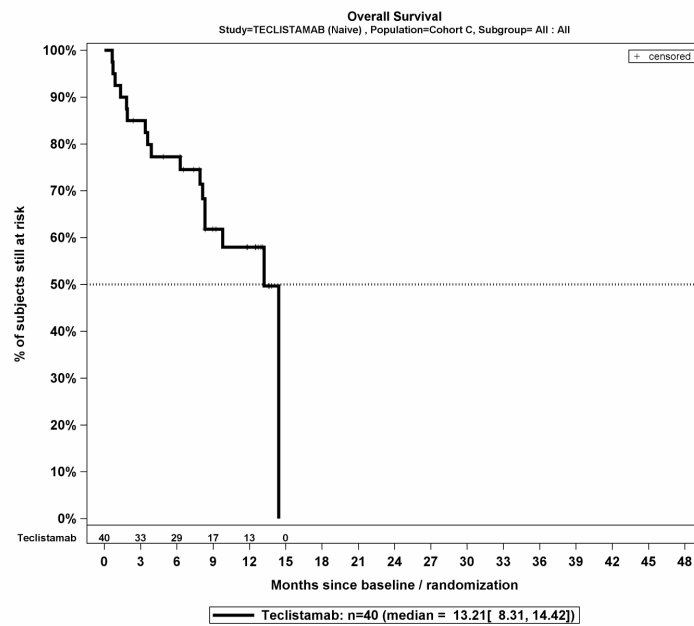
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamtüberleben – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-44: Ergebnisse für *Gesamtüberleben – RP2D BCMA vorththerapiert* – weitere Untersuchungen

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorththerapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Gesamtüberleben	17/40 (42,5%)	13,21 [8,31; 14,42]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Ereignisse; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben – RP2D BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 17 Ereignisse (42,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 13,21 Monate.

Die Abbildung 4-8 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamtüberleben – RP2D BCMA vorththerapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamtüberleben – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.2 Morbidität

4.3.2.3.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
MajesTEC-1	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>Der Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Ein Rückfall ausgehend von einer CR wird nicht als Krankheitsprogression gewertet.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Studienteilnehmer, die keine Krankheitsprogression erlitten haben und zum Analysezeitpunkt noch leben, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung, jedoch vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, für die nach der Krankheitsbeurteilung zu Baseline keine weitere Krankheitsbeurteilung vorliegt, werden zum Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Krankheitsprogression oder des Todes zurückziehen, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung vor Zurückziehen der Einverständniserklärung zensiert. Studienteilnehmer, die nach Rücknahme ihrer Einverständniserklärung versterben, werden zum Datum der Rücknahme der Einverständniserklärung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die für eine Nachbeobachtung vor Eintritt einer Krankheitsprogression oder dem Tod nicht mehr zur Verfügung stehen („Lost-to-follow-up“), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung, bevor sie für eine Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung standen, zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, die vor Eintritt einer Krankheitsprogression oder des Todes eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung, bevor sie eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen, zensiert.</p> <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Einzelstudie deskriptiv dargestellt.</p> <p><i>Datenschnitt</i></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 16.03.2022.</p>
<p>Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); IMWG: International Myeloma Working Group; ITT: Intention to treat</p>	

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Progressionsfreies Überleben* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MajesTEC-1	- ^a	ja	ja	ja	ja	- ^a
<p>a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Endpunktebene vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet.</p> <p>ITT: Intention to Treat</p>						

Bei der Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie, für die gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist. Das *Progressionsfreie Überleben* stellt einen kombinierten Endpunkt dar, welcher sich aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes zusammensetzt. Die Bewertung der Krankheitsprogression erfolgt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) basierend auf den IMWG-Kriterien, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann die Erhebung des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben* als vollständig verblindet angesehen werden. Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer jeweils der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* sowie der Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

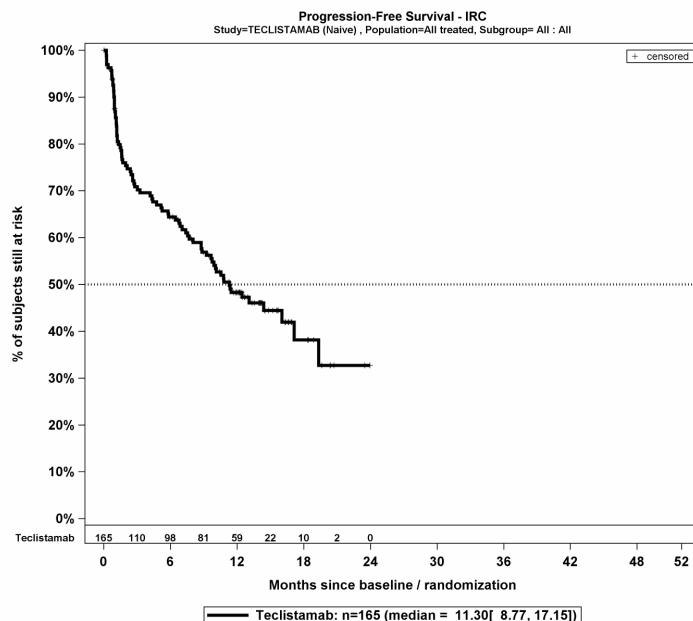
Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für *Progressionsfreies Überleben – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vorththerapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Progressionsfreies Überleben	85/165 (51,5%)	11,30 [8,77; 17,15]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Ereignisse; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 85 Ereignisse (51,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 11,30 Monate.

Die Abbildung 4-9 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

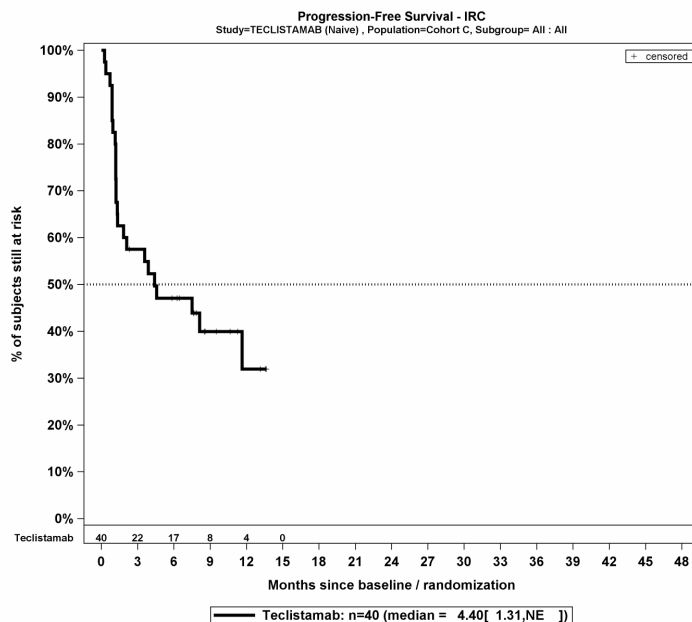
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-48: Ergebnisse für *Progressionsfreies Überleben – RP2D BCMA vorthherapiert – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel*

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorthherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Progressionsfreies Überleben	24/40 (60,0%)	4,40 [1,31; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Ereignisse; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben – RP2D BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (60,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,40 Monate.

Die Abbildung 4-10 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – RP2D BCMA vorththerapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – RP2D BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.2.2 Ansprechen

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von *Ansprechen*

Studie	Operationalisierung
MajesTEC-1	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>Die <i>Gesamtansprechrates ORR</i> ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation, jedoch vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie gemäß den IMWG-Kriterien von 2016 (21) ein partielles Ansprechen oder besser erreicht haben (Gesamtansprechrates: $ORR \geq PR = sCR + CR + VGPR + PR$). Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt a) durch ein unabhängiges Bewertungsgremium und b) durch einen validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus. In diesem Dossier dargestellt werden die Ergebnisse des durch das unabhängige Bewertungsgremium ermittelten Ansprechens.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die IMWG-Kriterien sehen die folgenden Kategorisierungen des Ansprechens vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sCR (stringentes komplettes Ansprechen) • CR (komplettes Ansprechen) • VGPR (sehr gutes partielles Ansprechen) • PR (partielles Ansprechen) • MR (geringes Ansprechen) • SD (stabile Erkrankung) • PD (progrediente Erkrankung) <p>In diesem Dossier wird neben der <i>ORR</i> weiterhin der Anteil der Studienteilnehmer bestimmt, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>ein komplettes Ansprechen oder besser</i> ($\geq CR = sCR + CR$) • <i>ein sehr gutes partielles Ansprechen oder besser</i> ($\geq VGPR = sCR + CR + VGPR$) • <i>ein stringentes komplettes Ansprechen (sCR)</i> • <i>ein komplettes Ansprechen (CR)</i> • <i>ein sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR)</i> • <i>ein partielles Ansprechen (PR)</i> <p>erreicht haben.</p> <p><i>Zensierungen</i> Es werden keine Daten von Studienteilnehmern zensiert.</p> <p><i>Analyse-Populationen</i> Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i> Die Ergebnisse werden für die Einzelstudie deskriptiv dargestellt.</p> <p><i>Datenschnitt</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 16.03.2022.</p>
	<p>Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); IMWG: International Myeloma Working Group; ITT: Intention to treat; MR: geringes Ansprechen (Minor Response); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); ORR: Gesamtansprechrage (Overall Response Rate); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); SD: stabile Erkrankung (Stable Disease); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)</p>

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Ansprechen* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MajesTEC-1	- ^a	ja	ja	ja	ja	- ^a
<p>a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Endpunktebene vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet.</p> <p>ITT: Intention to Treat</p>						

Bei der Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie, für die gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) basierend auf den IMWG-Kriterien, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist. Der Endpunkt *Ansprechen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer jeweils der Kohorte *RP2D nicht-BCMA* vortherapiert sowie der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Ansprechen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Ansprechen* vorgenommen.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für *Ansprechen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Datenschnitt: 16.03.2022	
Gesamtansprechrates	104/165 (63,0%)
Komplettes Ansprechen oder besser	65/165 (39,4%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser	97/165 (58,8%)
Stringentes komplettes Ansprechen	54/165 (32,7%)
Komplettes Ansprechen	11/165 (6,7%)
Sehr gutes partielles Ansprechen	32/165 (19,4%)
Partielles Ansprechen	7/165 (4,2%)
a: Analyse-Population: ITT-Population Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)	

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtansprechrates – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 104 Ereignisse (63,0 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Komplettes Ansprechen oder besser – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 65 Ereignisse (39,4 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 97 Ereignisse (58,8 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Stringentes komplettes Ansprechen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 54 Ereignisse (32,7 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Komplettes Ansprechen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (6,7 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Sehr gutes partielles Ansprechen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 32 Ereignisse (19,4 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Partielles Ansprechen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (4,2 %).

Tabelle 4-52: Ergebnisse für *Ansprechen – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Datenschnitt: 16.03.2022	
Gesamtansprechrates	21/40 (52,5%)
Komplettes Ansprechen oder besser	11/40 (27,5%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser	19/40 (47,5%)
Stringentes komplettes Ansprechen	11/40 (27,5%)
Komplettes Ansprechen	0/40 (0,0%)
Sehr gutes partielles Ansprechen	8/40 (20,0%)
Partielles Ansprechen	2/40 (5,0%)
a: Analyse-Population: ITT-Population Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)	

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtansprechrates – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (52,5 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Komplettes Ansprechen oder besser – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (27,5 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (47,5 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Stringentes komplettes Ansprechen – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (27,5 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Komplettes Ansprechen – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Sehr gutes partielles Ansprechen – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (20,0 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Partielles Ansprechen – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (5,0 %).

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.2.3 Zeit bis zum Ansprechen

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von *Zeit bis zum Ansprechen*

Studie	Operationalisierung
MajesTEC-1	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>Der Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> ist definiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und der ersten Wirksamkeitsevaluation, zu welcher der Studienteilnehmer alle Kriterien für ein PR oder besser erreicht.</p> <p>Der Endpunkt <i>Zeit bis zum besten Ansprechen</i> ist definiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und der ersten Wirksamkeitsevaluation, zu welcher der Studienteilnehmer die Kriterien für das individuell beste erreichte Ansprechen (PR, VGPR, CR oder sCR) erreicht.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Es werden keine Daten von Studienteilnehmern zensiert.</p> <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Einzelstudie deskriptiv dargestellt.</p> <p><i>Datenschnitt</i></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 16.03.2022.</p>
<p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); ITT: Intention to treat; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)</p>	

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Zeit bis zum Ansprechen* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MajesTEC-1	- ^a	ja	ja	ja	ja	- ^a
<p>a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Endpunktebene vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet.</p> <p>ITT: Intention to Treat</p>						

Bei der Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie, für die gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) basierend auf den IMWG-Kriterien, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist. Der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer jeweils der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* sowie der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* vorgenommen.

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

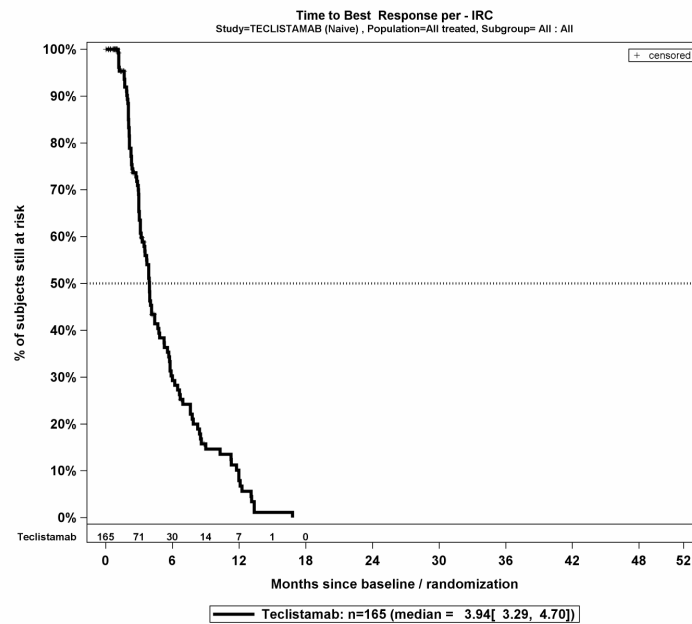
Tabelle 4-55: Ergebnisse für *Zeit bis zum Ansprechen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Zeit bis zum besten Ansprechen	104/165 (63,0%)	3,94 [3,29; 4,70]
Zeit bis zum ersten Ansprechen	104/165 (63,0%)	1,18 [1,18; 1,45]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum besten Ansprechen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 104 Ereignisse (63,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,94 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 104 Ereignisse (63,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,18 Monate.

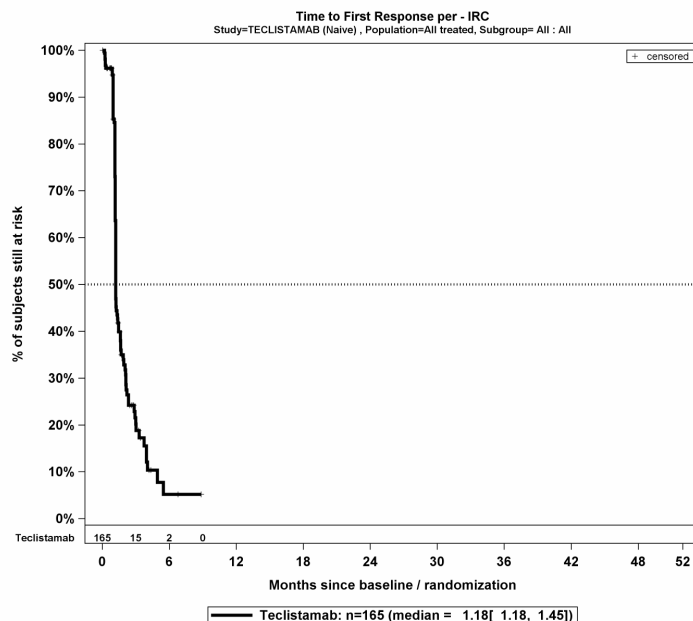
Die Abbildung 4-11 und Abbildung 4-12 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Zeit bis zum Ansprechen – RP2D nicht-BCMA vorthera­piert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zum besten Ansprechen – RP2D nicht-BCMA vorthera­piert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

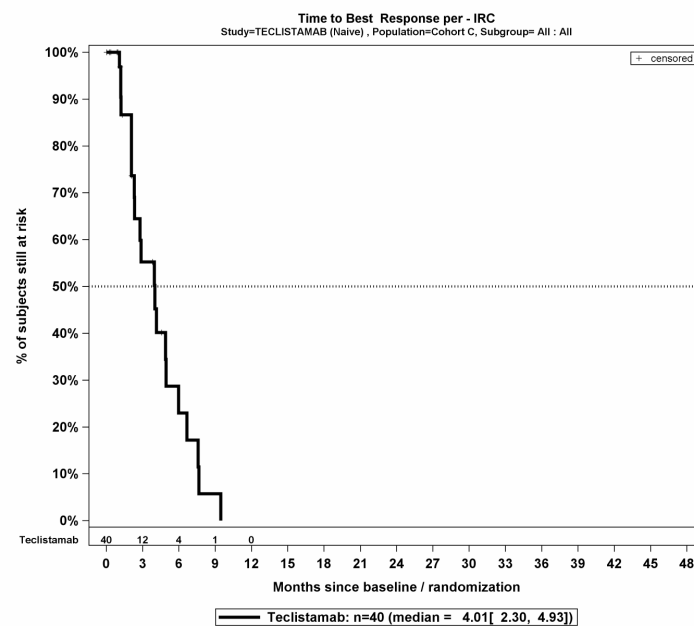
Tabelle 4-56: Ergebnisse für *Zeit bis zum Ansprechen – RP2D BCMA vorthherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorthherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Zeit bis zum besten Ansprechen	21/40 (52,5%)	4,01 [2,30; 4,93]
Zeit bis zum ersten Ansprechen	21/40 (52,5%)	1,25 [1,18; 3,68]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum besten Ansprechen – RP2D BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (52,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,01 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen – RP2D BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (52,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,25 Monate.

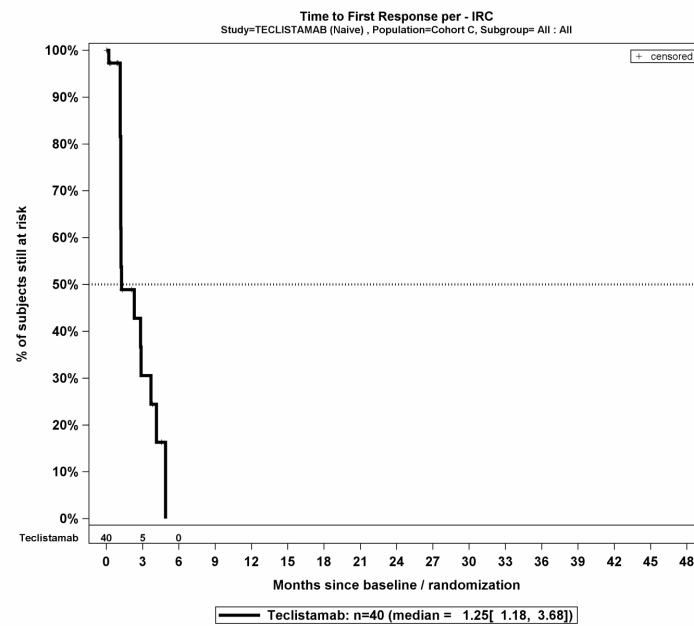
Die Abbildung 4-13 und Abbildung 4-14 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Zeit bis zum Ansprechen – RP2D BCMA vorththerapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zum besten Ansprechen – RP2D BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen – RP2D BCMA vortheraPIert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.2.4 Dauer des Ansprechens

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von *Dauer des Ansprechens*

Studie	Operationalisierung
	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>Der Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> ist definiert als die Zeit zwischen dem Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (PR oder besser) und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression bzw. dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Studienteilnehmer, die keine Krankheitsprogression erlitten haben oder die nicht verstorben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung vor Beginn jeglicher nachfolgenden Myelomtherapie, zensiert.</p> <p>MajesTEC-1</p> <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geqPR.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Einzelstudie deskriptiv dargestellt.</p> <p><i>Datenschnitt</i></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 16.03.2022.</p>
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; PR: partielles Ansprechen (Partial Response)	

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Dauer des Ansprechens* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MajesTEC-1	- ^a	ja	nein	ja	ja	- ^a
<p>a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Endpunktebene vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet.</p> <p>ITT: Intention to Treat</p>						

Bei der Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie, für die gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) basierend auf den IMWG-Kriterien, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* wird in der Population mit bewertbaren Ansprechen PR oder besser (\geq PR) ausgewertet. Da der Unterschied zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen mehr als 5 % beträgt, ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* vorgenommen.

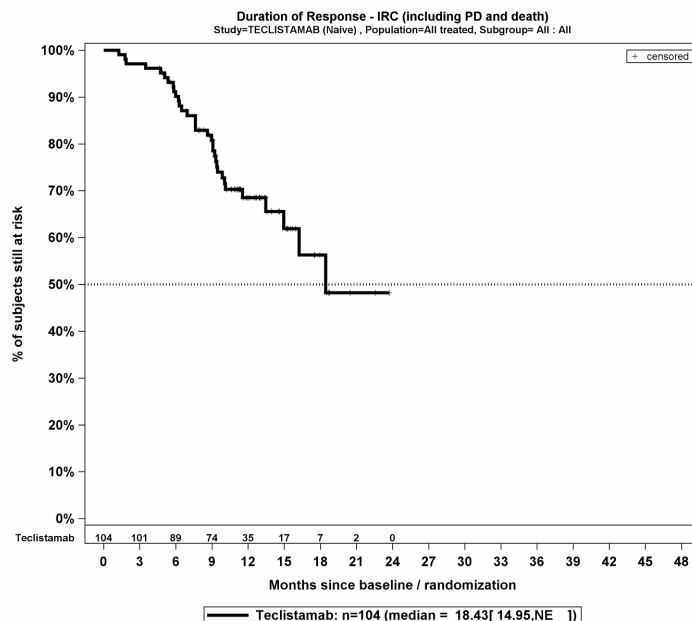
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für *Dauer des Ansprechens – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Dauer des Ansprechens	33/104 (31,7%)	18,43 [14,95; NA]
a: Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dauer des Ansprechens – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 33 Ereignisse (31,7 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 18,43 Monate.

Die Abbildung 4-15 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

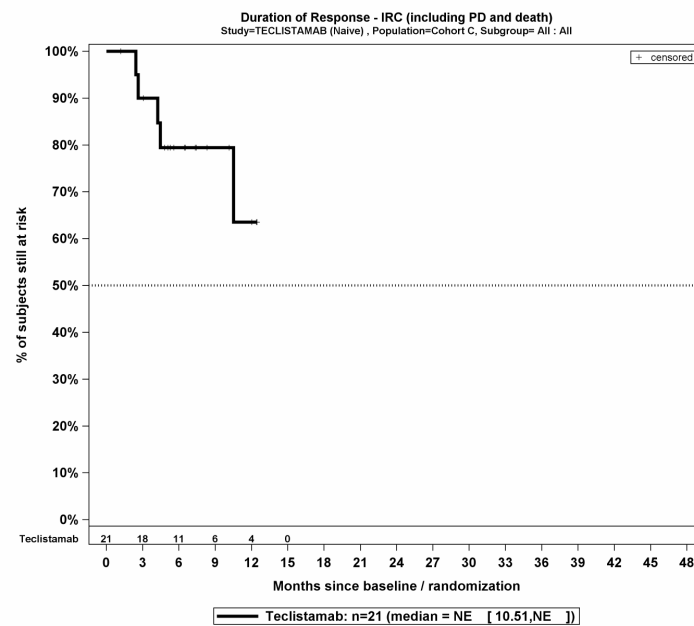
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-60: Ergebnisse für *Dauer des Ansprechens – RP2D BCMA vorthherapiert – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel*

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorthherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Dauer des Ansprechens	5/21 (23,8%)	NA [10,51; NA]
a: Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen ≥PR b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dauer des Ansprechens – RP2D BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (23,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Die Abbildung 4-16 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.2.5 Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Studie	Operationalisierung
MajesTEC-1	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>Der Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> ist definiert als die Zeit zwischen dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation und dem Datum des Beginns der nächsten Therapielinie (nachfolgende Myelomtherapie). Tod durch Krankheitsprogression ohne Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie wird als Ereignis gewertet.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung zurückziehen oder nicht mehr erfasst werden können („Lost-to-follow-up“) oder aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression sterben, werden zum Zeitpunkt des Todes oder des letzten bekannten Überlebenszeitpunktes zensiert.</p> <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Einzelstudie deskriptiv dargestellt.</p> <p><i>Datenschnitt</i></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 16.03.2022.</p>
Abkürzungen: ITT: Intention to treat	

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MajesTEC-1	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
<p>a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Endpunktebene vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet.</p> <p>ITT: Intention to Treat</p>						

Bei der Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie, für die gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist. Der Start einer nachfolgenden Myelomtherapie wird durch den behandelnden Arzt aufgrund einer Krankheitsprogression des Studienteilnehmers eingeleitet. Demzufolge ist der Endpunkterheber nicht verblindet. Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer jeweils der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* sowie der Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Die Einleitung einer nachfolgenden Myelomtherapie erfolgt nach einer dokumentierten Krankheitsprogression primär auf Grundlage patientenindividueller Entscheidungsgründe. Da sich die Patientenrelevanz des Endpunktes insbesondere aus dem Ende eines therapiefreien Intervalls ergibt, ist die Dokumentation der Gründe einzelner patientenindividueller Entscheidungen von nachrangiger Relevanz.

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* vorgenommen.

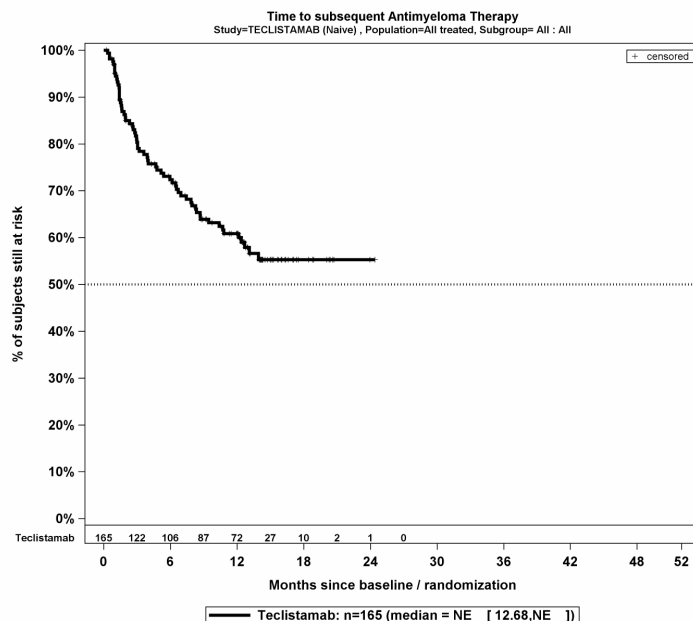
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	64/165 (38,8%)	NA [12,68; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 64 Ereignisse (38,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Die Abbildung 4-17 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

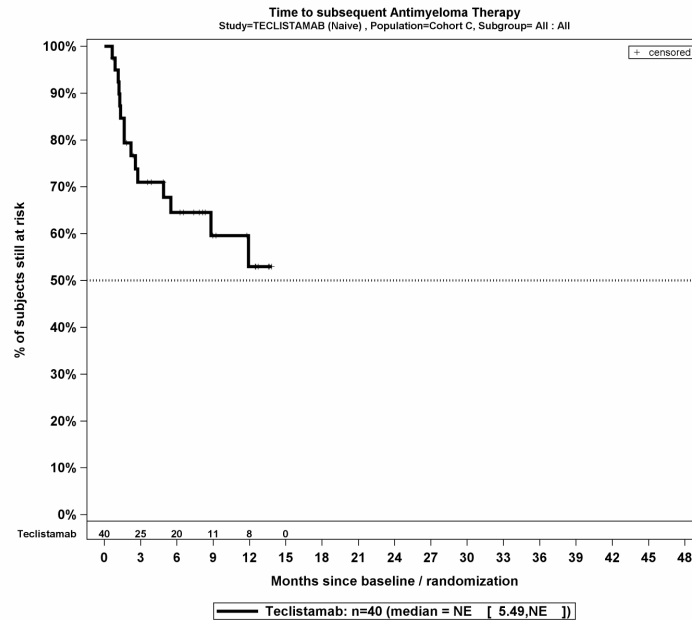
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-64: Ergebnisse für *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D BCMA vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorththerapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	15/40 (37,5%)	NA [5,49; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (37,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Die Abbildung 4-18 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D BCMA vortheraPIert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D BCMA vortheraPIert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.2.6 MRD-Negativitätsrate

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von MRD-Negativitätsrate

Studie	Operationalisierung
MajesTEC-1	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>Der Endpunkt <i>MRD-Negativitätsrate</i> ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der initialen Dosis und vor Krankheitsprogression oder der Initiation einer nachfolgenden Myelomtherapie einen <i>MRD-Negativitätsstatus von 10^{-5} bzw. 10^{-6}</i> erreichen. Als MRD-positive Studienteilnehmer gelten alle Studienteilnehmer mit positivem oder mehrdeutigem MRD-Status. Studienteilnehmer mit fehlendem oder nicht bewertetem Status werden in einer eigenen Gruppe zusammengefasst.</p> <p>Der MRD-Status wird mittels Next Generation Sequencing (NGS)-Untersuchung der DNA des Knochenmark-Aspirats / der Knochenmark-Biopsie ermittelt.</p> <p><i>Erhebungszeitpunkte</i></p> <p>Proben des Knochenmarks werden zum Zeitpunkt des Screenings, zum Zeitpunkt von Zyklus 3 Tag 1 (± 1 Woche) sowie zum Zeitpunkt des vermuteten CR entnommen. Bei Studienteilnehmern, die eine CR bzw. sCR hatten und in der Studie verbleiben, wird 12 Monate nach Zyklus 1 Tag 1 (± 1 Monat) und anschließend jährlich (± 1 Monat) ein zusätzliches Aspirat entnommen, um den MRD-Status zu bewerten.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Es werden keine Daten von Studienteilnehmern zensiert.</p> <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Einzelstudie deskriptiv dargestellt.</p> <p><i>Datenschnitt</i></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 16.03.2022.</p>
<p>Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); DNA: Desoxyribonukleinsäure (DeoxyriboNucleic Acid); ITT: Intention to treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NGS: Next Generation Sequencing; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response)</p>	

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

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *MRD-Negativitätsrate* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MajesTEC-1	- ^a	ja	ja	ja	ja	- ^a
<p>a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Endpunktebene vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet.</p> <p>ITT: Intention to Treat</p>						

Bei der Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie, für die gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist. Die Auswertung der erhobenen Daten zum Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* erfolgt in einem Labor, sodass der Endpunkterheber als verblindet erachtet werden kann. Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer jeweils der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* sowie der Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* vorgenommen.

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für *MRD-Negativitätsrate – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Datenschnitt: 16.03.2022	
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}	44/165 (26,7%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6}	30/165 (18,2%)
a: Analyse-Population: ITT-Population Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); ITT: Intention to treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); NA: nicht verfügbar Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)	

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate – RP2D nicht-BCMA vortherapiert Schwellenwert 10^{-5}* im Behandlungsarm 44 Ereignisse (26,7 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate – RP2D nicht-BCMA vortherapiert Schwellenwert 10^{-6}* im Behandlungsarm 30 Ereignisse (18,2 %).

Tabelle 4-68: Ergebnisse für *MRD-Negativitätsrate – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Datenschnitt: 16.03.2022	
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}	7/40 (17,5%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6}	3/40 (7,5%)
a: Analyse-Population: ITT-Population Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); ITT: Intention to treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); NA: nicht verfügbar Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)	

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5} – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (17,5 %).

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6} – RP2D BCMA* vorthera­piert im Behandlungsarm 3 Ereignisse (7,5 %).

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.2.7 EQ-5D VAS

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
MajesTEC-1	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>Das Instrument EQ-5D-5L ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt, einem deskriptiven Teil bestehend aus 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala zum Gesundheitszustand. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist.</p> <p><i>EQ-5D VAS:</i></p> <p>Die <i>EQ-5D VAS</i> ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Dabei werden die Befragten gebeten, ihren eigenen <u>aktuellen</u> Gesundheitszustand auf der Skala selbst einzuschätzen.</p> <p>Die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie gemessen mittels <i>EQ-5D VAS</i> wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline.</p> <p><i>Erhebungszeitpunkte</i></p> <p>Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EQ-5D-5L und damit auch der <i>EQ-5D VAS</i> durch den Studienteilnehmer sind (jeweils vor allen anderen Prozeduren):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeitpunkt des Screenings (≤ 28 Tage vor der ersten Step-up Dosis) (nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung vor allen für den Tag der Erhebung geplanten Prozeduren) (Baseline) • An Tag 1 (-48 Stunden) eines jeden geraden Zyklus (z. B. Tag 1 von Zyklus 2, 4, 6, 8, 10, bis Zyklus 28) bis zum Eintritt einer Krankheitsprogression oder dem Behandlungsende • Zum Behandlungsende: ≤ 30 Tage (+7 Tage) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor Beginn einer neuen Therapie, je nachdem, was zuerst eintritt <p>Das Instrument EQ-5D-5L wird nur in der Phase II Kohorte <i>RP2D BCMA nicht-vorththerapiert</i> sowie der Phase II Kohorte <i>RP2D BCMA vorththerapiert</i> der Studie MajesTEC-1 erhoben.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertungen erfolgen in der ITT-Population der Phase II Kohorte <i>RP2D BCMA nicht-vorththerapiert</i> sowie der Phase II Kohorte <i>RP2D BCMA vorththerapiert</i>.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Einzelstudie deskriptiv dargestellt.</p> <p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung dargestellt. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als Schwellenwert für die Responderanalysen werden 15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments (hier: Schwellenwert ≥ 15 Punkte) verwendet. Es wird die Veränderung in Form einer Verbesserung bzw. Verschlechterung bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in der EQ-5D VAS um den Schwellenwert von 15 Punkten berichtet.</p> <p>Studienteilnehmer, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom Statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan; SAP) nicht als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Verschlechterung gewertet.</p> <p>Es werden die <i>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> und die <i>Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> dargestellt.</p> <p><i>Datenschnitt</i></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 16.03.2022.</p>
<p>Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); bzw.: beziehungsweise; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale; ITT: Intention to treat; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan); z. B.: zum Beispiel</p>	

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

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MajesTEC-1	- ^a	nein	ja	ja	nein	- ^a
<p>a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Endpunktebene vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet.</p> <p>ITT: Intention to Treat</p>						

Bei der Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie, für die gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist. Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EQ-5D-5L vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. In der Studie MajesTEC-1 werden patientenberichtete Instrumente gemäß

Studienprotokoll ausschließlich in der Phase II der Studie erhoben. Alle Studienteilnehmer, die in der Phase II der Studie in die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* und in die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* eingeschlossen werden, gehen in die Analyse ein. Es wird demnach für die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Für die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* ist kein Zuschnitt erforderlich, da in dieser Kohorte keine Studienteilnehmer der Phase I enthalten sind. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EQ-5D VAS* somit adäquat umgesetzt. Die in der Studie MajesTEC-1 erhobenen patientenberichteten Endpunkte sind im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Post hoc definierte Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Zur Beurteilung der Aussagekraft des Endpunktes *EQ-5D VAS* werden die Rücklaufquoten des patientenberichteten Instrumentes *EQ-5D-5L* als sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte untersucht.

Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt für die Studie MajesTEC-1 in der Tabelle 4-71 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EQ-5D VAS* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument *EQ-5D-5L* von der ITT-Population abgezogen. Diese Werte sind für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt für die Studie MajesTEC-1 ebenfalls in der Tabelle 4-71 dargestellt.

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

Tabelle 4-71: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L nach Erhebungszeitpunkt, Studie MajesTEC-1

MajesTEC-1								
	Population unter Behandlung ^a				ITT-Population ^b			
	RP2D nicht-BCMA vortherapiert		RP2D BCMA vortherapiert		RP2D nicht-BCMA vortherapiert		RP2D BCMA vortherapiert	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population N				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population N			
	125		40		125		40	
					Studienteilnehmer mit Baseline- und mindestens einem Verlaufswert n (%)			
					82 (65,6)		29 (72,5)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
Erhebungszeitpunkt	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)
Baseline	125	96 (76,8)	40	39 (97,5)	125	103 (82,4)	40	39 (97,5)
Zyklus 2, Tag 1	102	85 (83,3)	31	27 (87,1)	114	85 (74,6)	36	27 (75,0)
Zyklus 4, Tag 1	84	71 (84,5)	22	18 (81,8)	103	71 (68,9)	32	18 (56,3)
Zyklus 6, Tag 1	75	58 (77,3)	19	18 (94,7)	95	58 (61,1)	31	18 (58,1)
Zyklus 8, Tag 1	68	57 (83,8)	17	15 (88,2)	91	57 (62,6)	30	15 (50,0)
Zyklus 10, Tag 1	58	42 (72,4)	12	10 (83,3)	90	42 (46,7)	26	10 (38,5)
Zyklus 12, Tag 1	47	36 (76,6)	8	7 (87,5)	82	36 (43,9)	25	7 (28,0)
Zyklus 14, Tag 1	27	17 (63,0)	3	2 (66,7)	74	18 (24,3)	25	2 (8,0)
Zyklus 16, Tag 1	6	3 (50,0)	n.a.	NA	73	5 (6,8)	n.a.	NA

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

Zyklus 18, Tag 1	1	1 (100,0)	n.a.	NA	72	1 (1,4)	n.a.	NA
<p>a: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von allen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind.</p> <p>b: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.</p> <p>Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; n.a.: nicht abschätzbar; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose)</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67, 68)</p>								

In der Population unter Behandlung beträgt zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *EQ-5D-5L* zu Baseline in beiden Armen über 70 % (76,8 % in der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, 97,5 % in der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert*). In beiden Kohorten liegt die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 12 stets oberhalb von 70 %, um dann danach ab Zyklus 14 unterhalb von 70 % zu fallen.

In der ITT-Population (abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer) beträgt zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *EQ-5D-5L* zu Baseline in beiden Armen über 80 % (82,4 % in der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, 97,5 % in der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert*). In beiden Kohorten liegt die Rücklaufquote in der ITT-Population bis zum Zyklus 2 stets oberhalb von 70 %, um dann danach ab Zyklus 4 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt ist für die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für 82 Studienteilnehmer (65,6 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument *EQ-5D-5L* vorhanden, für die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* ist dieses für 29 Studienteilnehmer (72,5 %) der Fall.

Insgesamt ergibt sich eine niedrige Rücklaufquote, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *EQ-5D VAS* vorgenommen.

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

RP2D nicht-BCMA vortherapiert

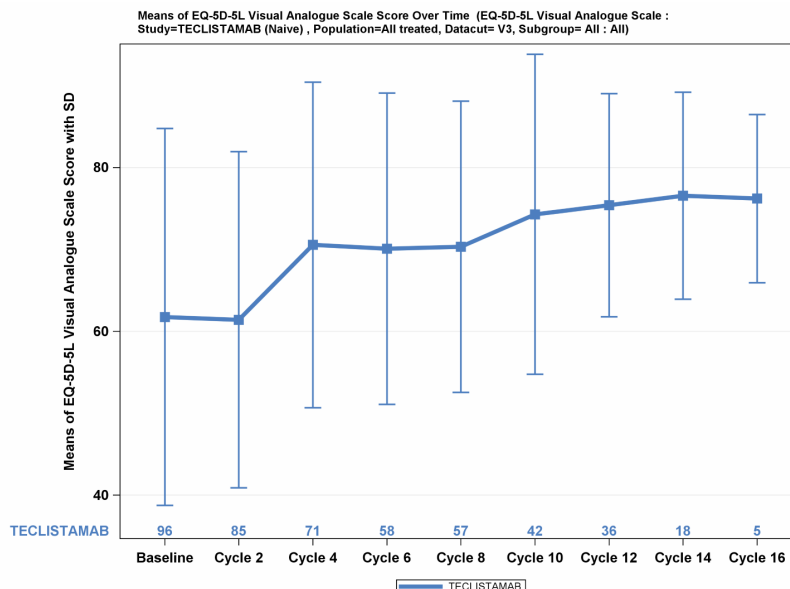
EQ-5D VAS – Verlaufswerte

In der Tabelle 4-72 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-72: Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1, RP2D nicht-BCMA vortherapiert			
<i>EQ-5D VAS</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	125		
Baseline	96	61,750	23,005
Zyklus 2 Tag 1	85	61,412	20,523
Zyklus 4 Tag 1	71	70,549	19,870
Zyklus 6 Tag 1	58	70,086	19,002
Zyklus 8 Tag 1	57	70,333	17,773
Zyklus 10 Tag 1	42	74,286	19,530
Zyklus 12 Tag 1	36	75,389	13,630
Zyklus 14 Tag 1	18	76,556	12,645
Zyklus 16 Tag 1	5	76,200	10,281
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)			

In der Abbildung 4-19 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-19: Verlaufswerte für den Endpunkt EQ-5D VAS – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

EQ-5D VAS – Responderanalysen

Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte

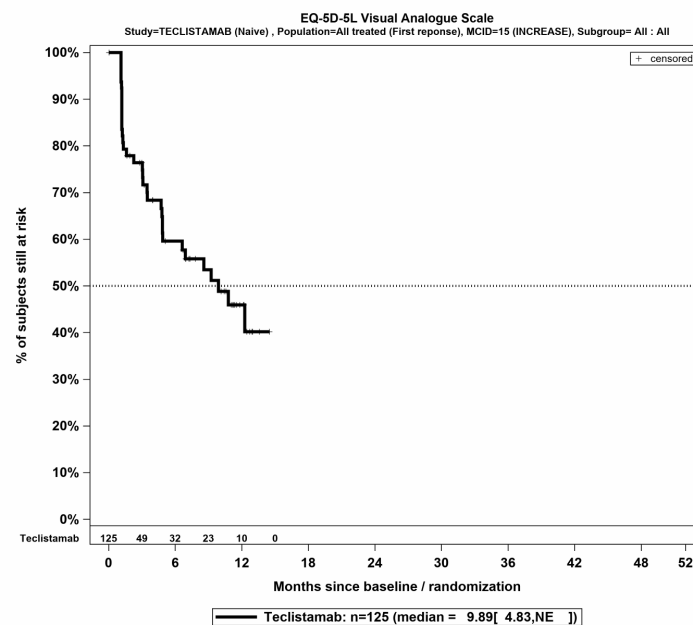
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Morbidität – EQ-5D VAS – Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vorthherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte	35/125 (28,0%)	9,89 [4,83; NA]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte	24/125 (19,2%)	14,09 [12,16; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 35 Ereignisse (28,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,89 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (19,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,09 Monate.

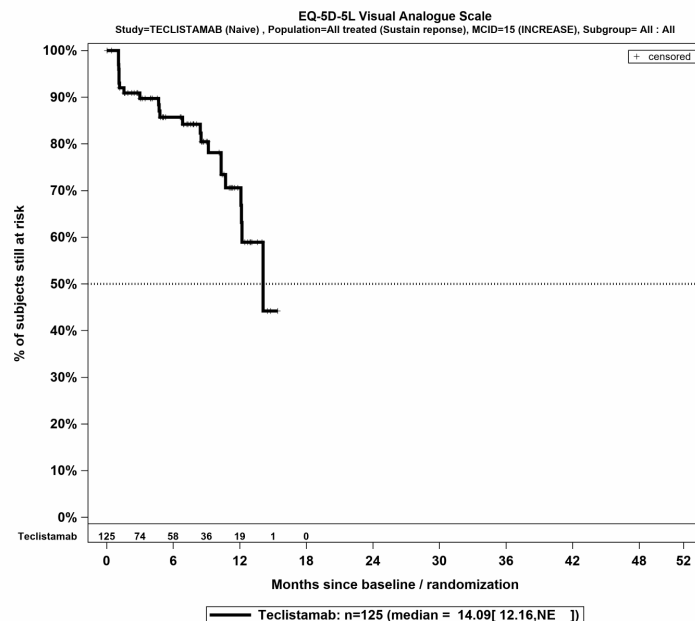
Die Abbildung 4-20 und Abbildung 4-21 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EQ-5D VAS – Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Morbidität – EQ-5D VAS – Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vorththerapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte	25/125 (20,0%)	NA [NA; NA]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte	13/125 (10,4%)	NA [NA; NA]

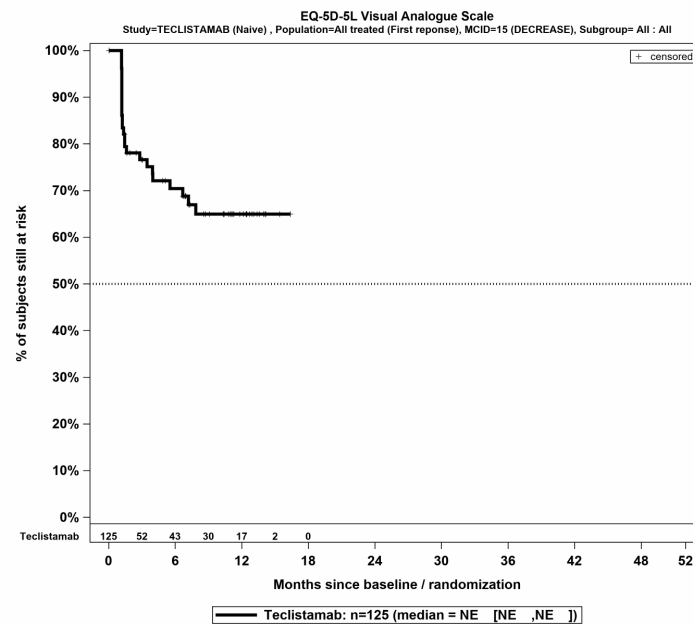
a: Analyse-Population: ITT-Population
 b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode

Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensions Questionnaire Visuelle Analogskala; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose);
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthorapiert* im Behandlungsarm 25 Ereignisse (20,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

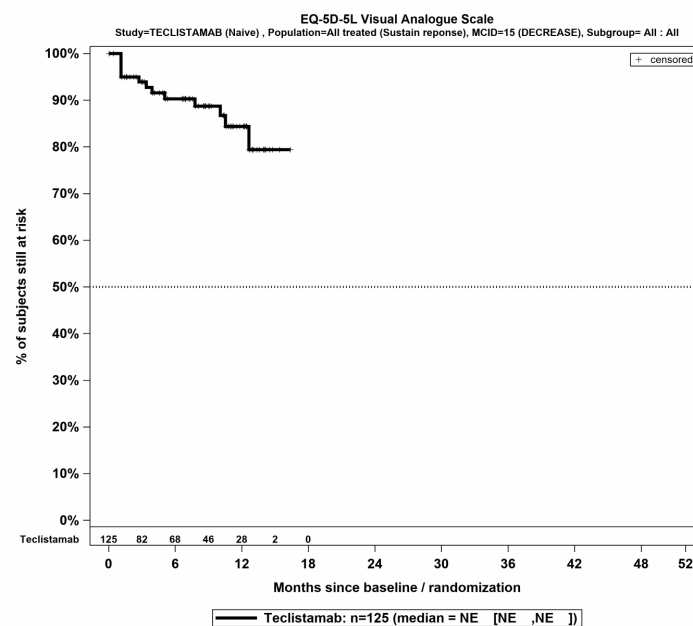
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthorapiert* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (10,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Die Abbildung 4-22 und Abbildung 4-23 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EQ-5D VAS – Verschlechterung Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthorapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

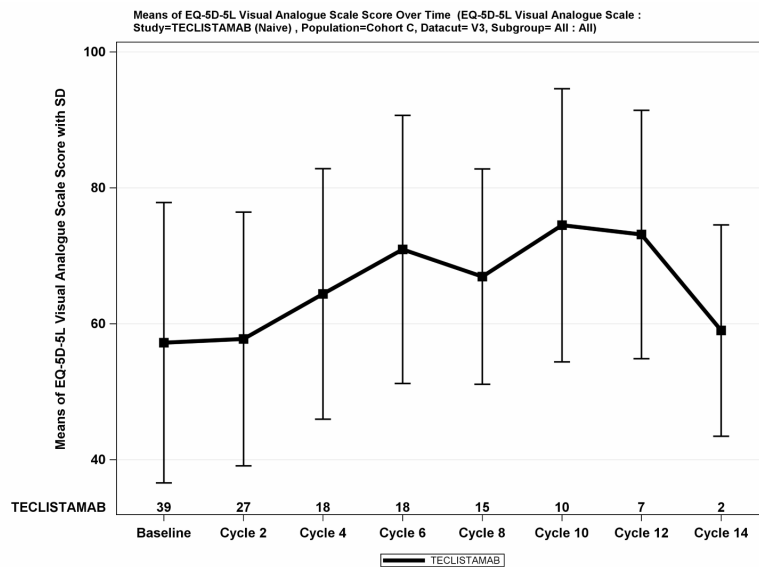
RP2D BCMA vortherapiert**EQ-5D VAS – Verlaufswerte**

In der Tabelle 4-75 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-75: Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert			
<i>EQ-5D VAS</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	40		
Baseline	39	57,205	20,640
Zyklus 2 Tag 1	27	57,741	18,675
Zyklus 4 Tag 1	18	64,389	18,430
Zyklus 6 Tag 1	18	70,944	19,738
Zyklus 8 Tag 1	15	66,933	15,863
Zyklus 10 Tag 1	10	74,500	20,096
Zyklus 12 Tag 1	7	73,143	18,270
Zyklus 14 Tag 1	2	59,000	15,556
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation).			
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)			

In der Abbildung 4-24 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-24: Verlaufswerte für den Endpunkt EQ-5D VAS – RP2D BCMA vorthherapiert, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

EQ-5D VAS – Responderanalysen

Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte

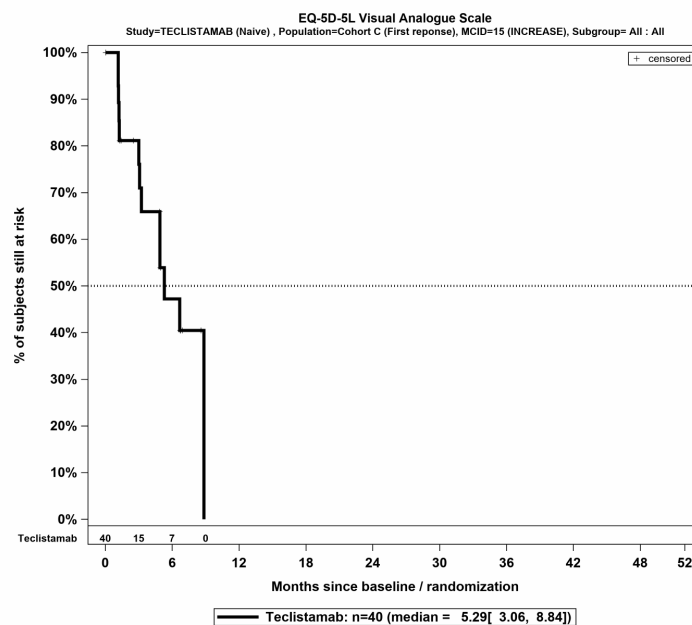
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Morbidität – EQ-5D VAS – Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorthherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte	13/40 (32,5%)	5,29 [3,06; 8,84]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte	8/40 (20,0%)	NA [6,60; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensions Questionnaire Visuelle Analogskala; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (32,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,29 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (20,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

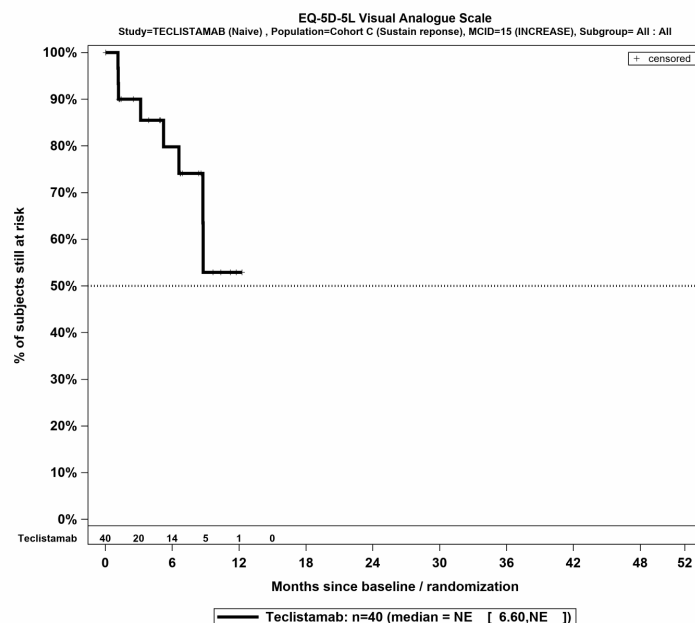
Die Abbildung 4-25 und Abbildung 4-26 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EQ-5D VAS – Verbesserung Schwellenwert 15 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Morbidität – *EQ-5D VAS – Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte – RP2D BCMA vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorththerapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95%-KI] Monate b
Datenschnitt: 16.03.2022		
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte	8/40 (20,0%)	NA [3,06; NA]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte	6/40 (15,0%)	NA [8,31; NA]

a: Analyse-Population: ITT-Population
 b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode

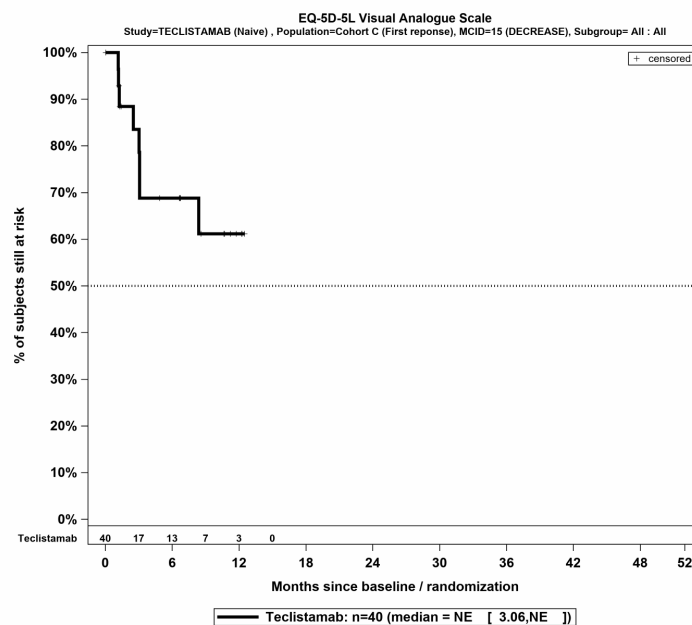
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensions Questionnaire Visuelle Analogskala; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (20,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (15,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

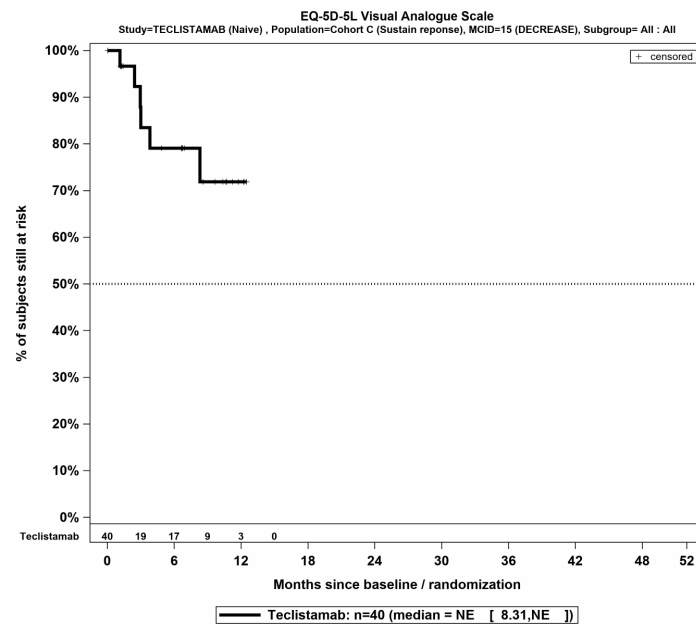
Die Abbildung 4-27 und Abbildung 4-28 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EQ-5D VAS – Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.2.8 EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
MajesTEC-1	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur patientenberichteten Erhebung von Lebensqualität und Symptomen. Das Instrument EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) umfasst 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden.</p> <p>Symptomskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multi-Item-Symptomskalen <ul style="list-style-type: none"> ○ Fatigue (3 Fragen) ○ Übelkeit/Erbrechen (2 Fragen) ○ Schmerz (2 Fragen) • Single-Item Symptomskalen <ul style="list-style-type: none"> ○ Dyspnoe ○ Insomnie ○ Appetitlosigkeit ○ Obstipation ○ Diarrhö ○ Finanzielle Schwierigkeiten <p>Die Symptomskalen werden den Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Das Single-Item Finanzielle Schwierigkeiten ist im Kontext der frühen Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher nicht dargestellt (45).</p> <p>Funktionsskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rollenfunktion (2 Fragen) • Emotionale Funktion (4 Fragen) • Physische Funktion (5 Fragen) • Kognitive Funktion (2 Fragen) • Soziale Funktion (2 Fragen) <p>Zusätzlich bilden 2 Fragen die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese und die Funktionsskalen werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.</p> <p>Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). 2 zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1 = Sehr schlecht, bis 7 = Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte).</p> <p>Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (46) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere (bessere) Gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptomniveau.</p> <p><i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen:</i></p> <p>Eine niedrigere Punktzahl in den Symptomskalen ist mit einer Verbesserung der Symptome zu interpretieren. Die Änderung in den Symptomskalen unter der Therapie gemessen mittels</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>EORTC QLQ-C30 ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline.</p> <p><i>Erhebungszeitpunkte</i></p> <p>Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind (jeweils vor allen anderen Prozeduren):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeitpunkt des Screenings (≤ 28 Tage vor der ersten Step-up Dosis) (nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung vor allen für den Tag der Erhebung geplanten Prozeduren) (Baseline) • An Tag 1 (-48 Stunden) eines jeden geraden Zyklus (z. B. Tag 1 von Zyklus 2, 4, 6, 8, 10, bis Zyklus 28) bis zum Eintritt einer Krankheitsprogression oder dem Behandlungsende • Zum Behandlungsende: ≤ 30 Tage (+7 Tage) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor Beginn einer neuen Therapie, je nachdem, was zuerst eintritt <p>Das Instrument EORTC QLQ-C30 wird nur in der Phase II Kohorte <i>RP2D BCMA nicht-vorththerapiert</i> sowie der Phase II Kohorte <i>RP2D BCMA vorththerapiert</i> der Studie MajesTEC-1 erhoben.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertungen erfolgen in der ITT-Population der Phase II Kohorte <i>RP2D BCMA nicht-vorththerapiert</i> sowie der Phase II Kohorte <i>RP2D BCMA vorththerapiert</i>.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Einzelstudie deskriptiv dargestellt.</p> <p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung dargestellt. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen operationalisiert. Eine Darstellung der Verbesserung bzw. Verschlechterung um einen Schwellenwert von 15 % ist gemäß den Angaben auf der Website des G-BA (58) für den EORTC QLQ-C30 nicht erforderlich (siehe auch 4.2.5.2.2.2.6).</p> <p>Studienteilnehmer, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom SAP nicht als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Verschlechterung gewertet.</p> <p>Es werden die <i>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> und die <i>Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> dargestellt.</p> <p><i>Datenschnitt</i></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 16.03.2022.</p>

Studie	Operationalisierung
	Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); bzw.: beziehungsweise; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); ITT: Intention to treat; MCID: Minimal Clinically Important Difference; SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan); z. B.: zum Beispiel

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

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MajesTEC-1	- ^a	nein	ja	ja	nein	- ^a
<p>a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Endpunktebene vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet.</p> <p>ITT: Intention to Treat</p>						

Bei der Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie, für die gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist. Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQC30 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. In der Studie MajesTEC-1 werden patientenberichtete Instrumente gemäß Studienprotokoll ausschließlich in der Phase II der Studie erhoben. Alle Studienteilnehmer, die in der Phase II der Studie in die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* und in die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* eingeschlossen werden, gehen in die Analyse ein. Es wird demnach für die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Für die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* ist kein Zuschnitt erforderlich, da in dieser Kohorte keine Studienteilnehmer der Phase I enthalten sind. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt. Die in der Studie MajesTEC-1 erhobenen patientenberichteten Endpunkte sind im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Post hoc definierte Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Der Abgleich von

Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Zur Beurteilung der Aussagekraft des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen* werden die Rücklaufquoten des patientenberichteten Instrumentes *EORTC QLQ-C30* als sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte untersucht.

Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt für die Studie MajesTEC-1 in der Tabelle 4-80 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen* von der ITT-Population abgezogen. Diese Werte sind für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt für die Studie MajesTEC-1 ebenfalls in der Tabelle 4-80 dargestellt.

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

Tabelle 4-80: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt, Studie MajesTEC-1

MajesTEC-1								
	Population unter Behandlung ^a				ITT-Population ^b			
	RP2D nicht-BCMA vortherapiert		RP2D BCMA vortherapiert		RP2D nicht-BCMA vortherapiert		RP2D BCMA vortherapiert	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population N				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population N			
	125		40		125		40	
					Studienteilnehmer mit Baseline- und mindestens einem Verlaufswert n (%)			
					90 (72,0)		30 (75,0)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
Erhebungszeitpunkt	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)
Baseline	125	104 (83,2)	40	39 (97,5)	125	110 (88,0)	40	39 (97,5)
Zyklus 2, Tag 1	102	90 (88,2)	31	27 (87,1)	114	90 (78,9)	36	28 (77,8)
Zyklus 4, Tag 1	84	75 (89,3)	22	18 (81,8)	103	75 (72,8)	32	18 (56,3)
Zyklus 6, Tag 1	75	63 (84,0)	19	18 (94,7)	95	63 (66,3)	31	18 (58,1)
Zyklus 8, Tag 1	68	60 (88,2)	17	15 (88,2)	91	60 (65,9)	30	15 (50,0)
Zyklus 10, Tag 1	58	43 (74,1)	12	11 (91,7)	90	43 (47,8)	26	11 (42,3)
Zyklus 12, Tag 1	47	39 (83,0)	8	7 (87,5)	82	39 (47,6)	25	7 (28,0)
Zyklus 14, Tag 1	27	19 (70,4)	3	2 (66,7)	74	20 (27,0)	25	2 (8,0)
Zyklus 16, Tag 1	6	3 (50,0)	n.a.	NA	73	5 (6,8)	NA	NA

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

Zyklus 18, Tag 1	1	1 (100,0)	n.a.	NA	72	1 (1,4)	NA	NA
<p>a: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen, Fragebögen werden von allen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind.</p> <p>B: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.</p> <p>Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; n.a.: nicht angegeben; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose)</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67, 68)</p>								

In der Population unter Behandlung beträgt zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *EORTC QLQ-C30* zu Baseline in beiden Armen über 70 % (83,2 % in der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, 97,5 % in der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert*). In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* liegt die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 14 stets oberhalb von 70 %, um dann danach ab Zyklus 16 unterhalb von 70 % zu fallen. In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* liegt die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 14 stets oberhalb von 70 %, um dann danach ab Zyklus 16 unterhalb von 70 % zu fallen.

In der ITT-Population (abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer) beträgt zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *EORTC QLQ-C30* zu Baseline in beiden Armen über 80 % (88,0 % in der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, 97,5 % in der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert*). In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* liegt die Rücklaufquote in der ITT-Population bis zum Zyklus 4 stets oberhalb von 70 %, um dann danach ab Zyklus 6 unterhalb von 70 % zu fallen. In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* liegt die Rücklaufquote in der ITT-Population bis zum Zyklus 2 stets oberhalb von 70 %, um dann danach ab Zyklus 4 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt ist für die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für 90 Studienteilnehmer (72,0 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument *EORTC QLQ-C30* vorhanden, die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* ist dieses für 29 Studienteilnehmer (72,5 %) der Fall.

Insgesamt ergibt sich eine niedrige Rücklaufquote, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen* vorgenommen.

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

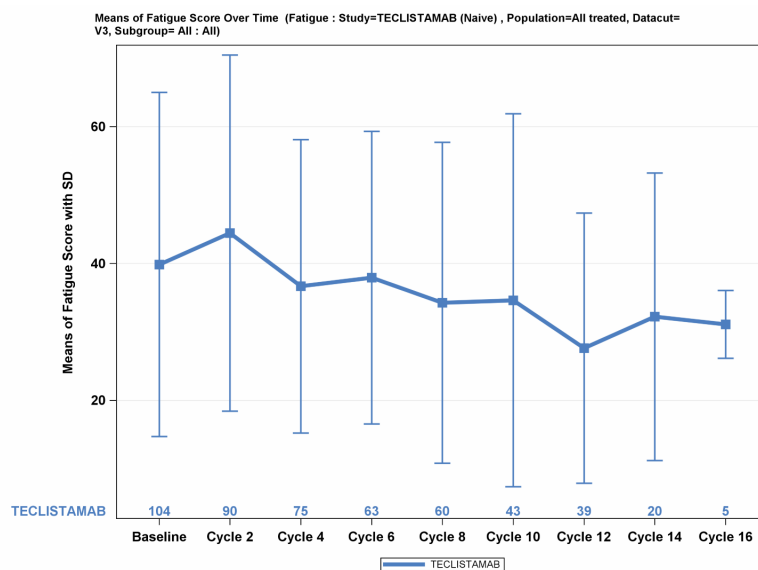
RP2D nicht-BCMA vortherapiert**EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verlaufswerte**

In der Tabelle 4-81 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Fatigue – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-81: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Fatigue – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	125		
Baseline	104	39,850	25,138
Zyklus 2 Tag 1	90	44,444	26,018
Zyklus 4 Tag 1	75	36,667	21,439
Zyklus 6 Tag 1	63	37,919	21,367
Zyklus 8 Tag 1	60	34,259	23,440
Zyklus 10 Tag 1	43	34,625	27,239
Zyklus 12 Tag 1	39	27,635	19,724
Zyklus 14 Tag 1	20	32,222	20,989
Zyklus 16 Tag 1	5	31,111	4,969
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)			

In der Abbildung 4-29 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Fatigue – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-29: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Fatigue – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

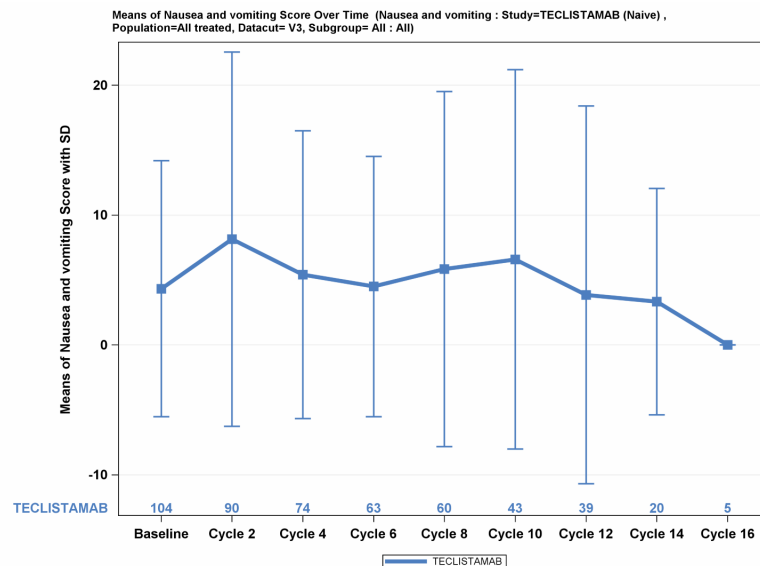
In der Tabelle 4-82 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-82: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Übelkeit und Erbrechen</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	125		
Baseline	104	4,327	9,852
Zyklus 2 Tag 1	90	8,148	14,405
Zyklus 4 Tag 1	74	5,405	11,072
Zyklus 6 Tag 1	63	4,497	10,021
Zyklus 8 Tag 1	60	5,833	13,663
Zyklus 10 Tag 1	43	6,589	14,611
Zyklus 12 Tag 1	39	3,846	14,540
Zyklus 14 Tag 1	20	3,333	8,719

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Übelkeit und Erbrechen</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Zyklus 16 Tag 1	5	0,000	0,000
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)			

In der Abbildung 4-30 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

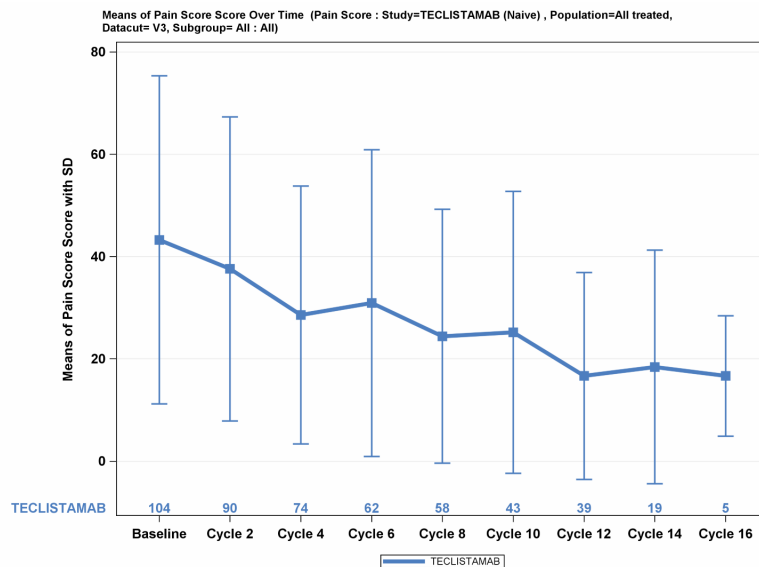
Abbildung 4-30: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-83 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Schmerz – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-83: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Schmerz – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Schmerz</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	125		
Baseline	104	43,269	32,056
Zyklus 2 Tag 1	90	37,593	29,726
Zyklus 4 Tag 1	74	28,604	25,211
Zyklus 6 Tag 1	62	30,914	30,004
Zyklus 8 Tag 1	58	24,425	24,822
Zyklus 10 Tag 1	43	25,194	27,548
Zyklus 12 Tag 1	39	16,667	20,233
Zyklus 14 Tag 1	19	18,421	22,835
Zyklus 16 Tag 1	5	16,667	11,785
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)			

In der Abbildung 4-31 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Schmerz – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-31: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Schmerz – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

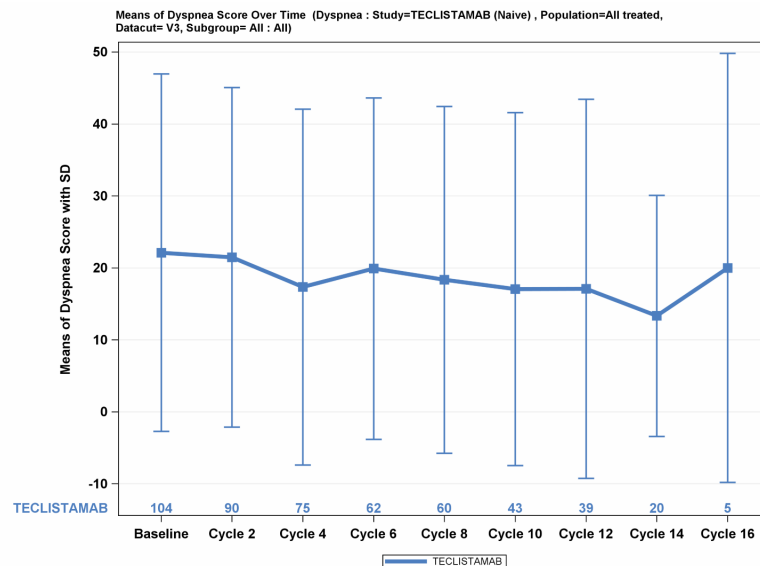
In der Tabelle 4-84 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-84: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	125		
Baseline	104	22,115	24,845
Zyklus 2 Tag 1	90	21,481	23,603
Zyklus 4 Tag 1	75	17,333	24,727
Zyklus 6 Tag 1	62	19,892	23,732
Zyklus 8 Tag 1	60	18,333	24,104
Zyklus 10 Tag 1	43	17,054	24,530
Zyklus 12 Tag 1	39	17,094	26,349
Zyklus 14 Tag 1	20	13,333	16,754

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Dyspnoe</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Zyklus 16 Tag 1	5	20,000	29,814
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)			

In der Abbildung 4-32 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

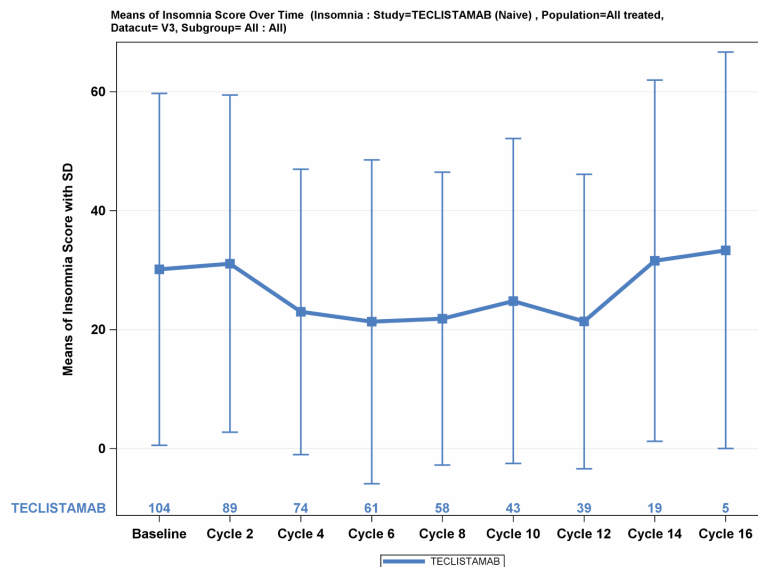
Abbildung 4-32: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-85 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Insomnie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-85: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Insomnie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Insomnie</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	125		
Baseline	104	30,128	29,567
Zyklus 2 Tag 1	89	31,086	28,337
Zyklus 4 Tag 1	74	22,973	24,003
Zyklus 6 Tag 1	61	21,311	27,239
Zyklus 8 Tag 1	58	21,839	24,623
Zyklus 10 Tag 1	43	24,806	27,307
Zyklus 12 Tag 1	39	21,368	24,765
Zyklus 14 Tag 1	19	31,579	30,376
Zyklus 16 Tag 1	5	33,333	33,333
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)			

In der Abbildung 4-33 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Insomnie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-33: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Insomnie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

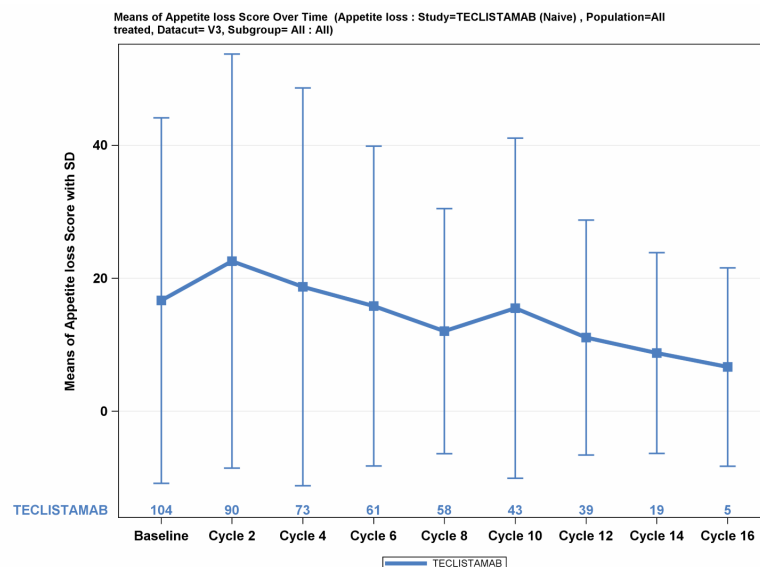
In der Tabelle 4-86 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-86: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	125		
Baseline	104	16,667	27,480
Zyklus 2 Tag 1	90	22,593	31,137
Zyklus 4 Tag 1	73	18,721	29,911
Zyklus 6 Tag 1	61	15,847	24,042
Zyklus 8 Tag 1	58	12,069	18,415
Zyklus 10 Tag 1	43	15,504	25,561
Zyklus 12 Tag 1	39	11,111	17,660
Zyklus 14 Tag 1	19	8,772	15,080
Zyklus 16 Tag 1	5	6,667	14,907

Studie MajesTEC-1			
RP2D nicht-BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Appetitlosigkeit</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)			

In der Abbildung 4-34 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit* – *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

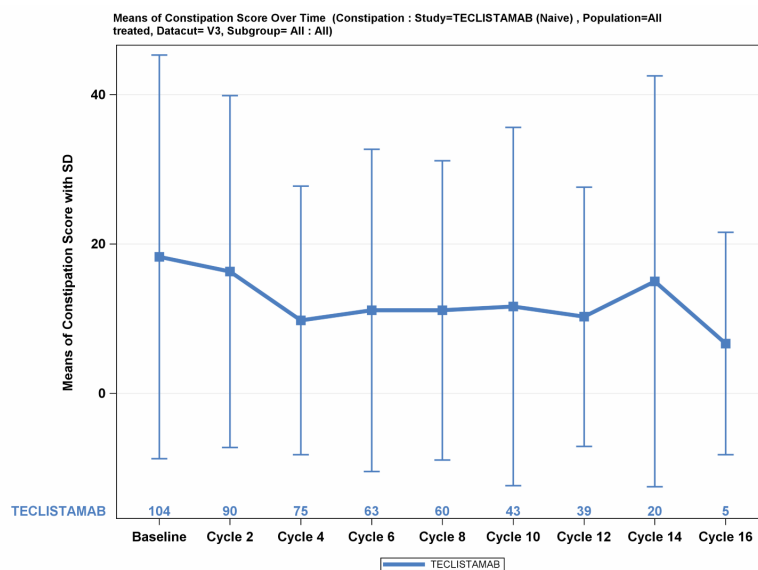
Abbildung 4-34: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit* – *RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-87 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Obstipation – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-87: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Obstipation – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Obstipation</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	125		
Baseline	104	18,269	27,036
Zyklus 2 Tag 1	90	16,296	23,567
Zyklus 4 Tag 1	75	9,778	17,987
Zyklus 6 Tag 1	63	11,111	21,586
Zyklus 8 Tag 1	60	11,111	20,044
Zyklus 10 Tag 1	43	11,628	23,997
Zyklus 12 Tag 1	39	10,256	17,361
Zyklus 14 Tag 1	20	15,000	27,519
Zyklus 16 Tag 1	5	6,667	14,907
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)			

In der Abbildung 4-35 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Obstipation – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-35: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Obstipation – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

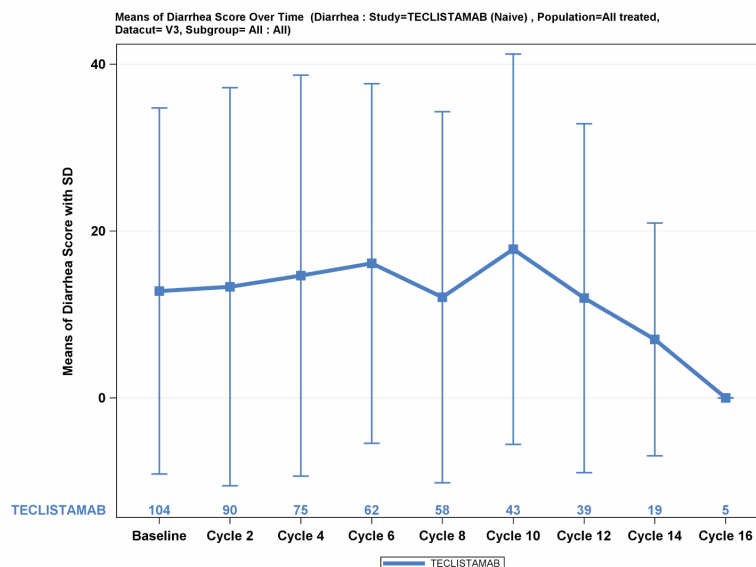
In der Tabelle 4-88 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-88: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Diarrhoe</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	125		
Baseline	104	12,821	21,938
Zyklus 2 Tag 1	90	13,333	23,860
Zyklus 4 Tag 1	75	14,667	24,037
Zyklus 6 Tag 1	62	16,129	21,545
Zyklus 8 Tag 1	58	12,069	22,250
Zyklus 10 Tag 1	43	17,829	23,400
Zyklus 12 Tag 1	39	11,966	20,925
Zyklus 14 Tag 1	19	7,018	13,962
Zyklus 16 Tag 1	5	0,000	0,000

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Diarrhoe</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)			

In der Abbildung 4-36 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-36: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Responderanalysen**Verbesserung \geq MCID 10 Punkte**

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	49/125 (39,2%)	6,64 [3,06; 8,74]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	10/125 (8,0%)	NA [NA; NA]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	58/125 (46,4%)	3,45 [1,61; 5,42]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	30/125 (24,0%)	NA [6,64; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	38/125 (30,4%)	13,96 [5,29; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	26/125 (20,8%)	14,49 [12,26; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	28/125 (22,4%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	23/125 (18,4%)	NA [NA; NA]
Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Fatigue – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	36/125 (28,8%)	12,19 [10,28; 14,72]
Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	9/125 (7,2%)	16,30 [NA; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	42/125 (33,6%)	12,09 [7,49; 13,50]
Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	20/125 (16,0%)	NA [NA; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	24/125 (19,2%)	NA [13,31; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	15/125 (12,0%)	NA [14,42; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	23/125 (18,4%)	15,34 [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte	17/125 (13,6%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II- Dosierung (Recommended Phase 2 Dose) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 49 Ereignisse (39,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,64 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (8,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 58 Ereignisse (46,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,45 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 30 Ereignisse (24,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 38 Ereignisse (30,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 13,96 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 26 Ereignisse (20,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,49 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 28 Ereignisse (22,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 23 Ereignisse (18,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 36 Ereignisse (28,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 12,19 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (7,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 16,30 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 42 Ereignisse (33,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 12,09 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 20 Ereignisse (16,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

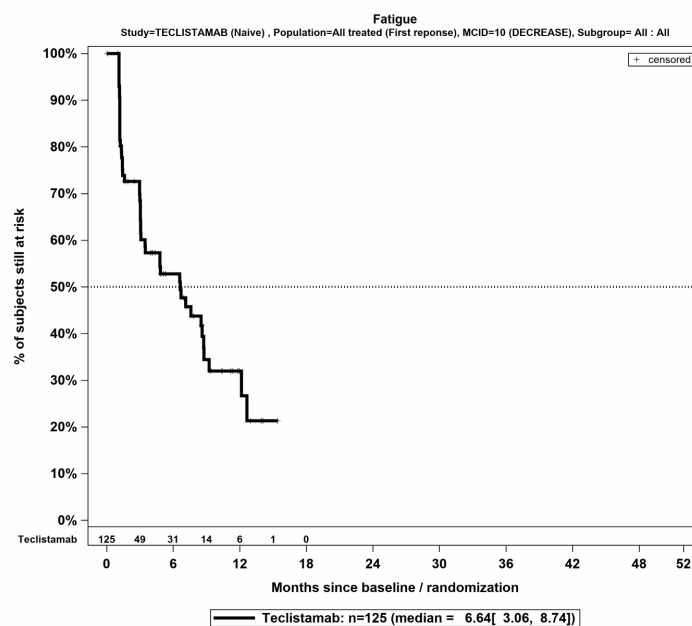
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (19,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (12,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 23 Ereignisse (18,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 15,34 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 17 Ereignisse (13,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

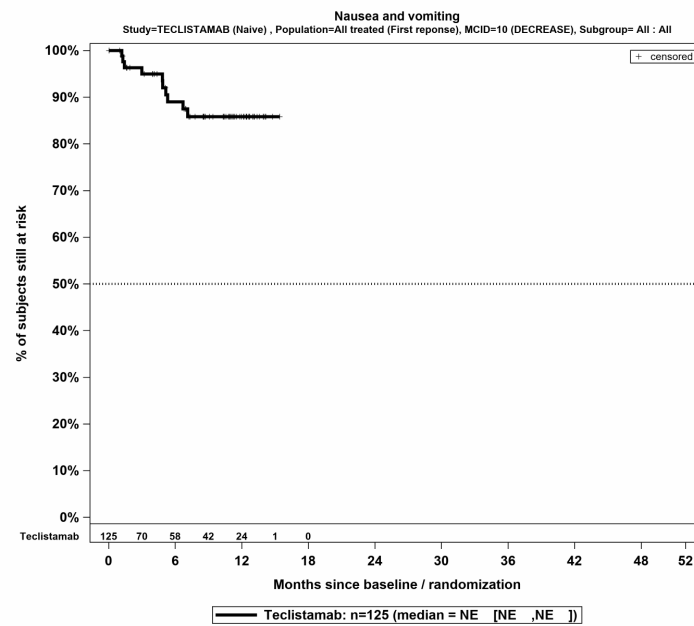
In Abbildung 4-37, Abbildung 4-38, Abbildung 4-39, Abbildung 4-40, Abbildung 4-40, Abbildung 4-41, Abbildung 4-42, Abbildung 4-43, Abbildung 4-44, Abbildung 4-45, Abbildung 4-46, Abbildung 4-47, Abbildung 4-48, Abbildung 4-49, Abbildung 4-50, Abbildung 4-51 und Abbildung 4-52 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

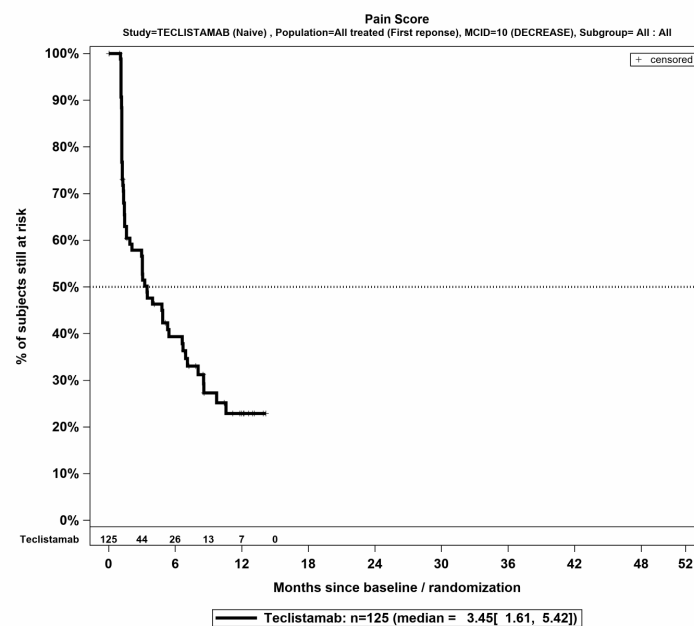
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

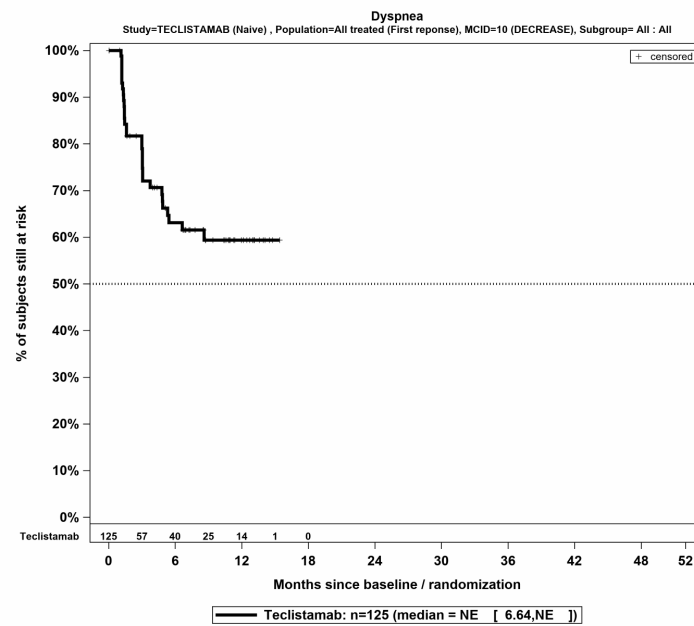
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

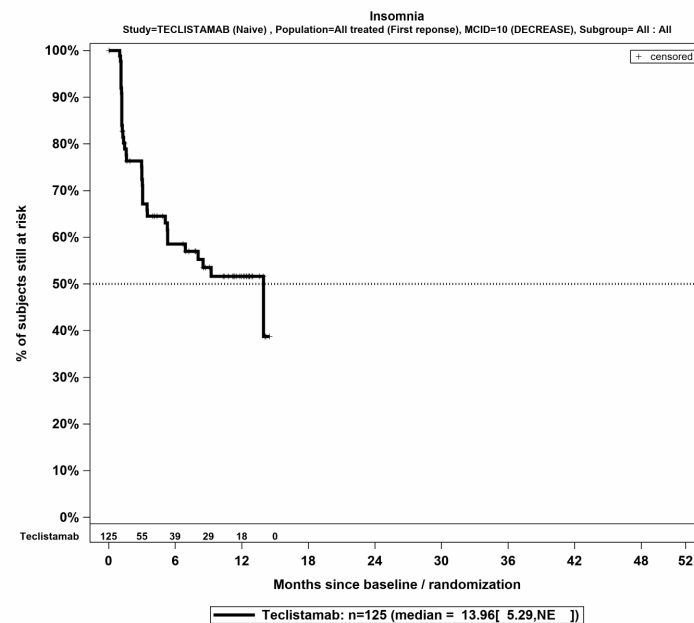
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schmerz – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



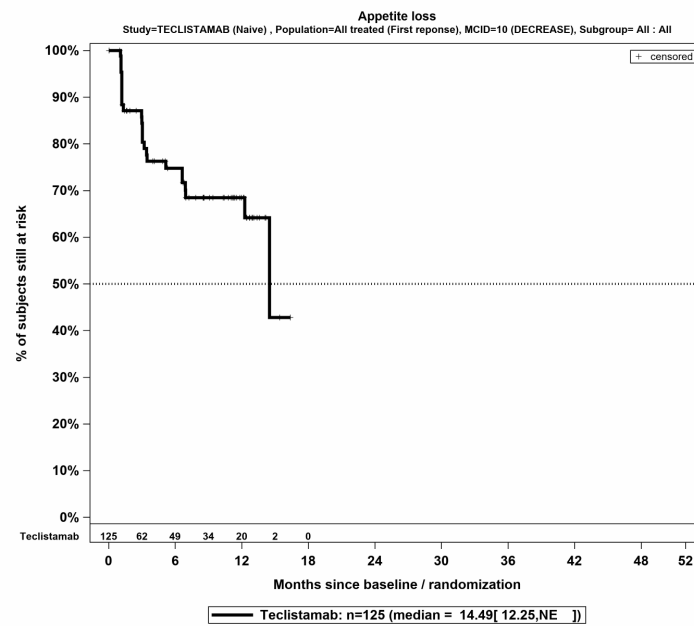
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

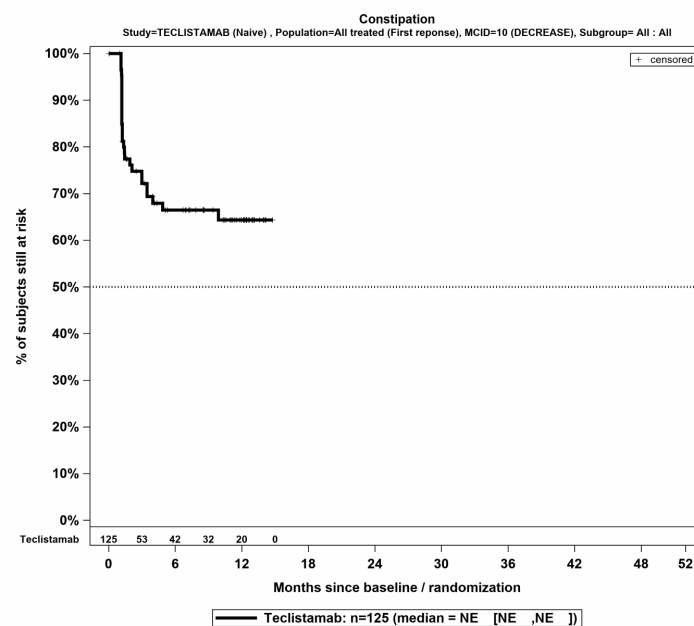
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Insomnie – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

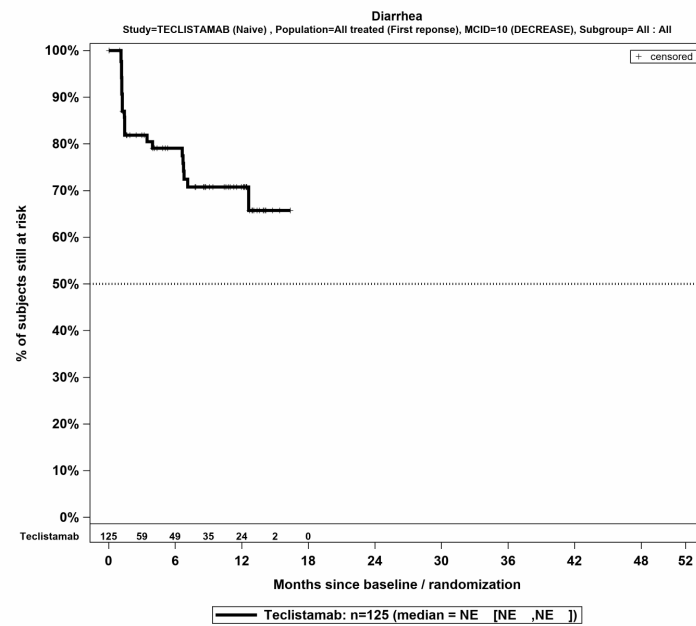
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthera­piert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

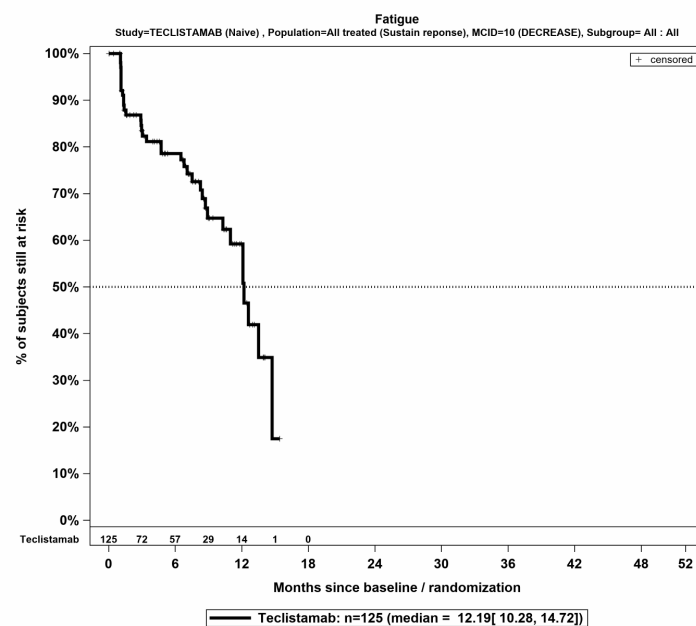
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Obstipation – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthera­piert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



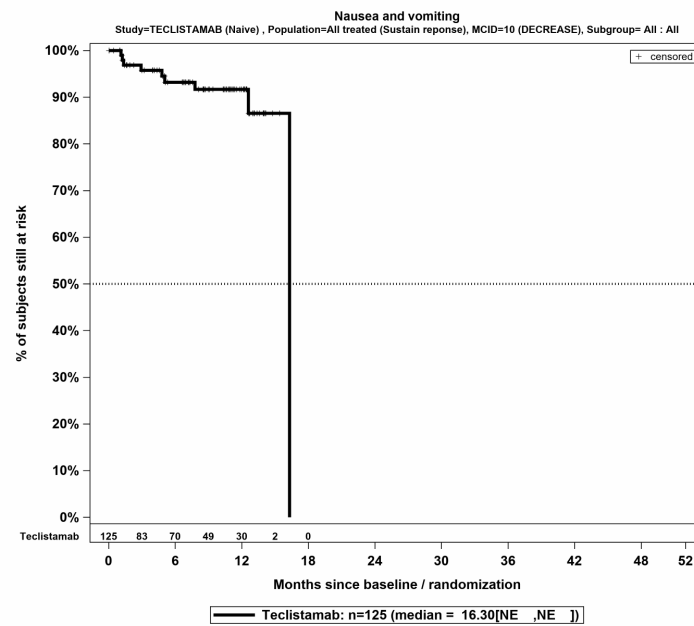
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthera­piert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

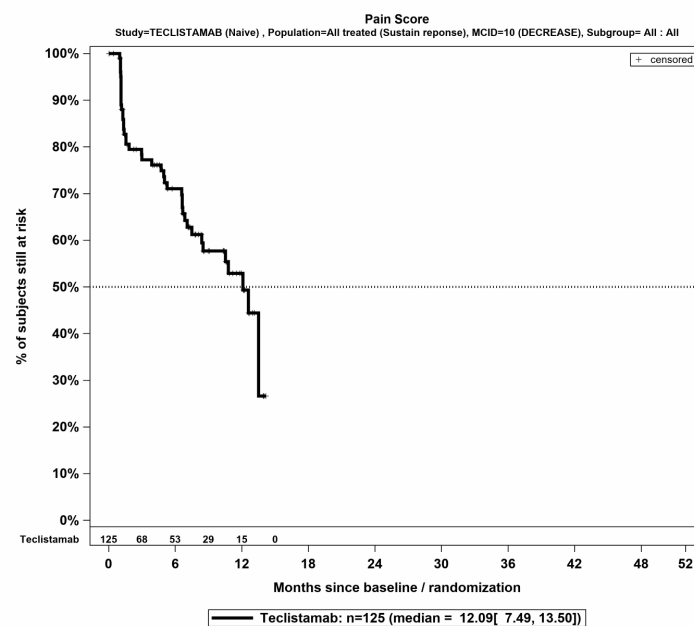
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Fatigue – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthera­piert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

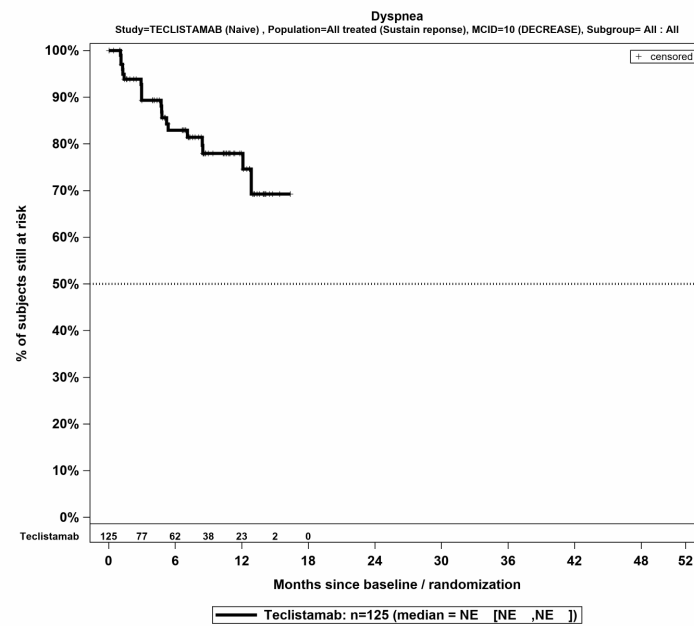
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

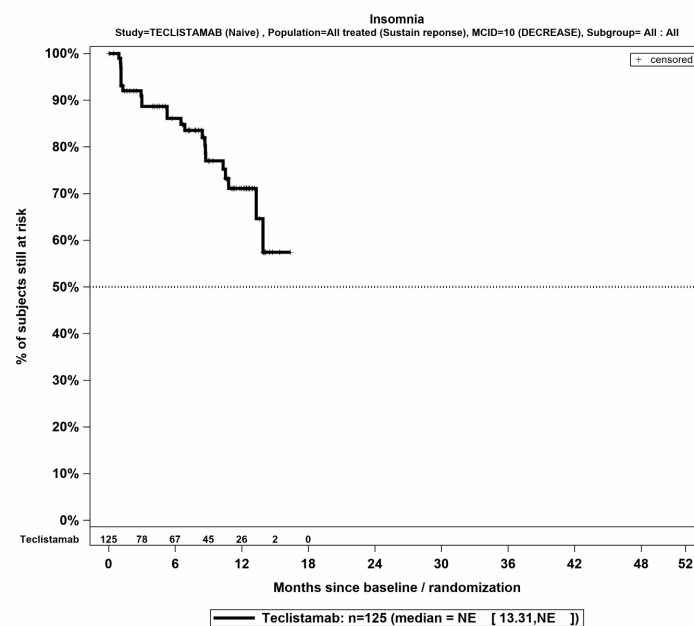
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schmerz – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



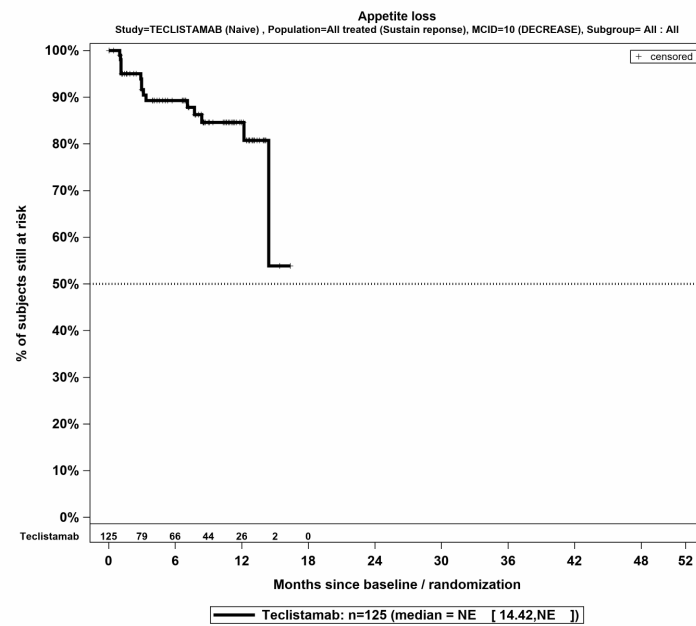
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



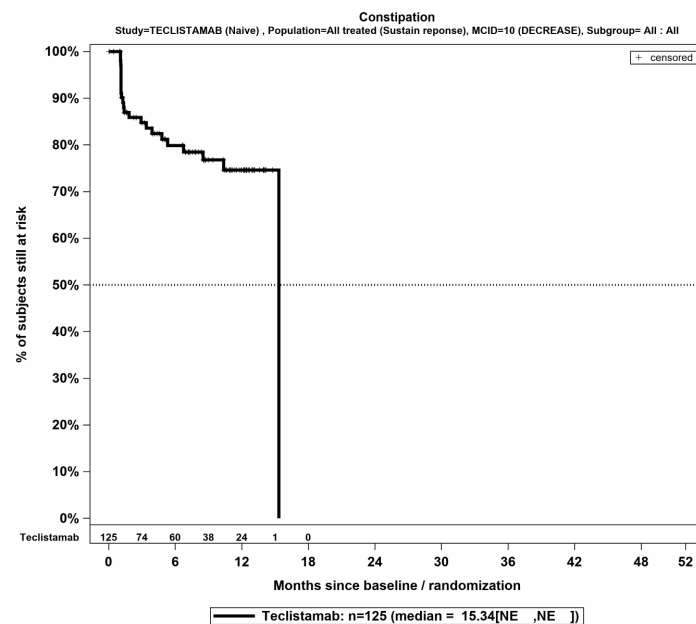
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



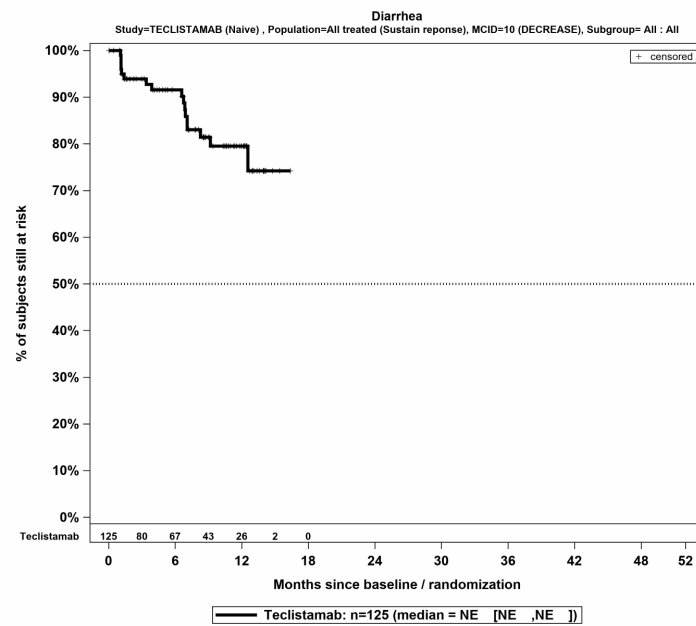
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthorapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthorapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte		
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	61/125 (48,8%)	2,99 [1,28; 5,13]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	42/125 (33,6%)	7,56 [5,09; NA]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	39/125 (31,2%)	NA [3,25; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	35/125 (28,0%)	13,93 [6,96; NA]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	40/125 (32,0%)	10,84 [3,45; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	45/125 (36,0%)	7,10 [4,34; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	34/125 (27,2%)	NA [8,71; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	40/125 (32,0%)	9,23 [5,32; NA]
Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte		
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	40/125 (32,0%)	13,86 [11,89; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	15/125 (12,0%)	NA [13,86; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	22/125 (17,6%)	NA [NA; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	24/125 (19,2%)	14,72 [13,86; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	22/125 (17,6%)	NA [NA; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	21/125 (16,8%)	NA [13,86; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	16/125 (12,8%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	18/125 (14,4%)	NA [14,72; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 61 Ereignisse (48,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,99 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 42 Ereignisse (33,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,56 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 39 Ereignisse (31,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 35 Ereignisse (28,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 13,93 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 40 Ereignisse (32,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,84 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 45 Ereignisse (36,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,10 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 34 Ereignisse (27,2 %), Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht,

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 40 Ereignisse (32,0 %), Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,23 Monate,

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 40 Ereignisse (32,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 13,86 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (12,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 22 Ereignisse (17,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (19,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,72 Monate.

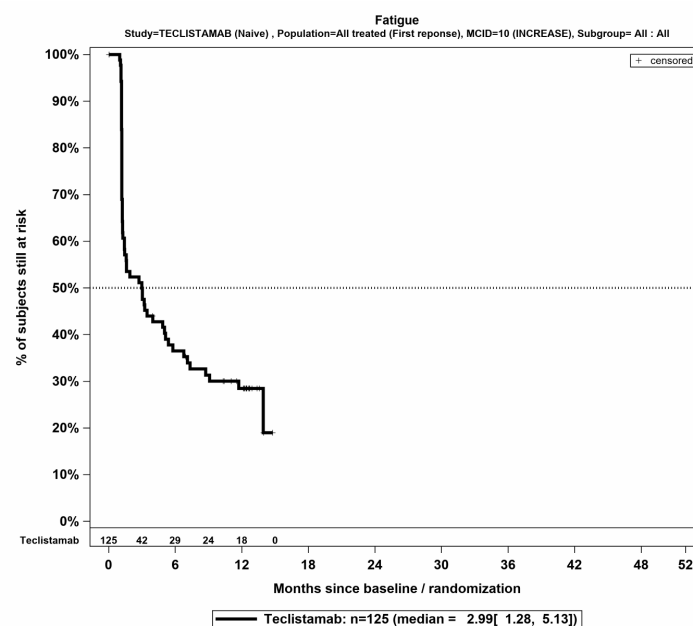
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 22 Ereignisse (17,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (16,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 16 Ereignisse (12,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht,

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (14,4 %), Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

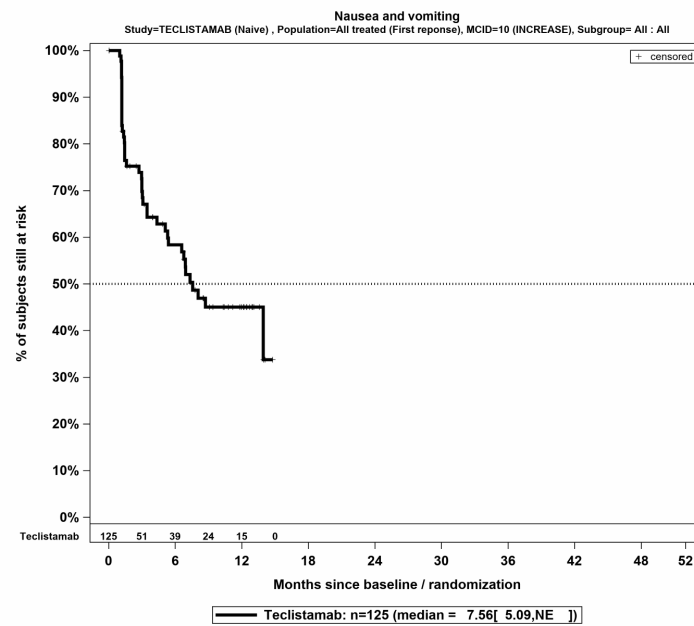
In Abbildung 4-53, Abbildung 4-54, Abbildung 4-55, Abbildung 4-56, Abbildung 4-57, Abbildung 4-58, Abbildung 4-59, Abbildung 4-60, Abbildung 4-61, Abbildung 4-62, Abbildung 4-63, Abbildung 4-64, Abbildung 4-65, Abbildung 4-66, Abbildung 4-67 und Abbildung 4-68 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

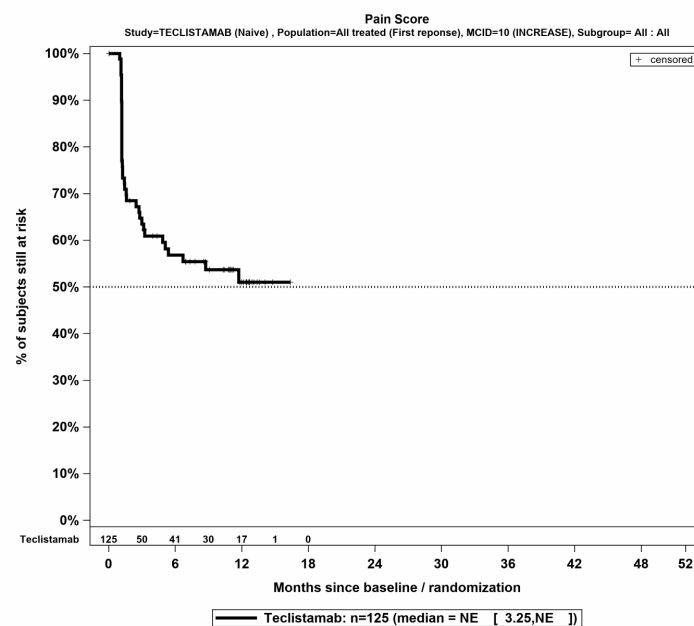
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Fatigue – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

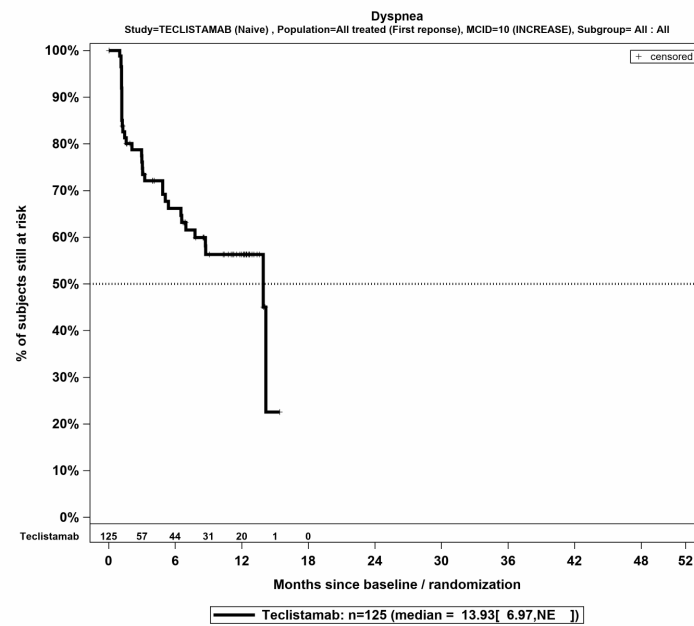
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthesapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

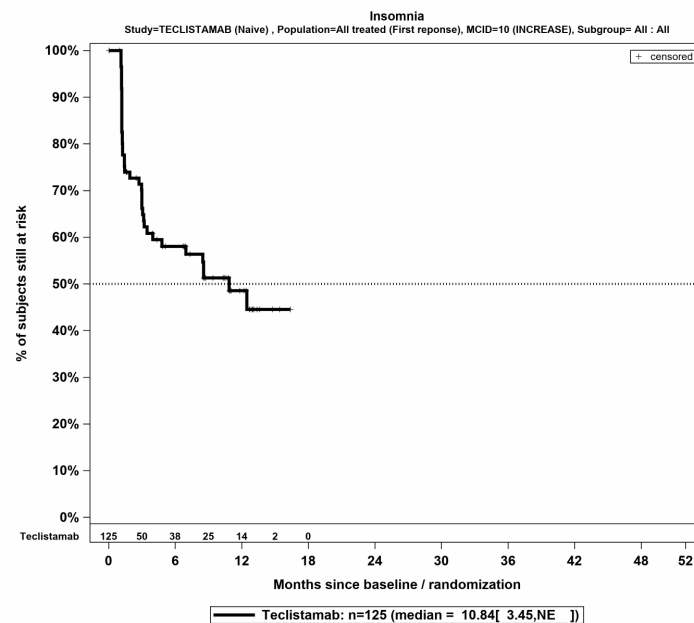
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schmerz – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthesapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



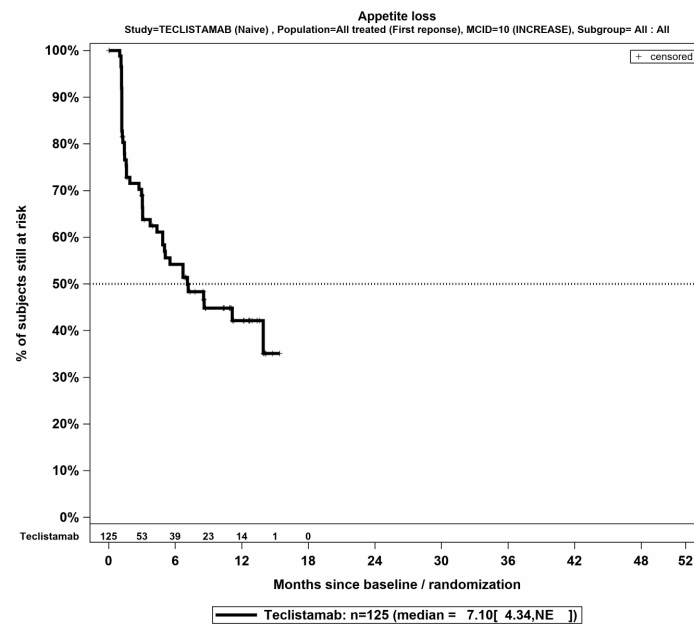
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

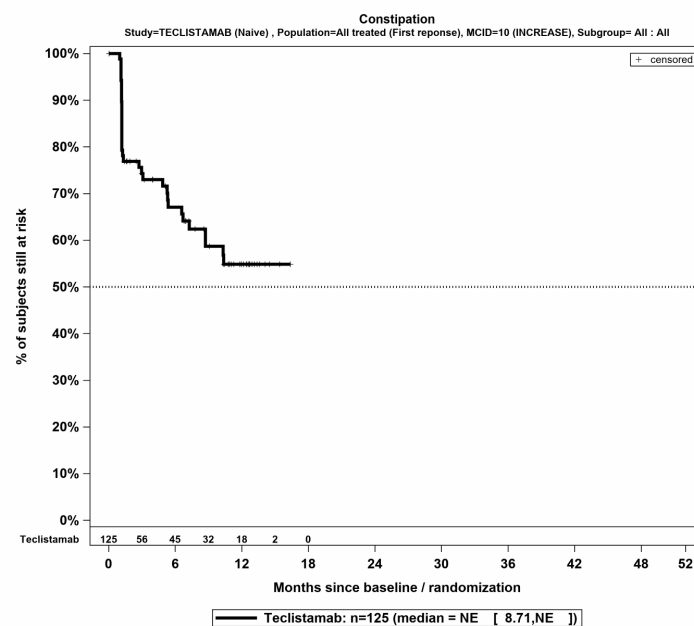
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Insomnie – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

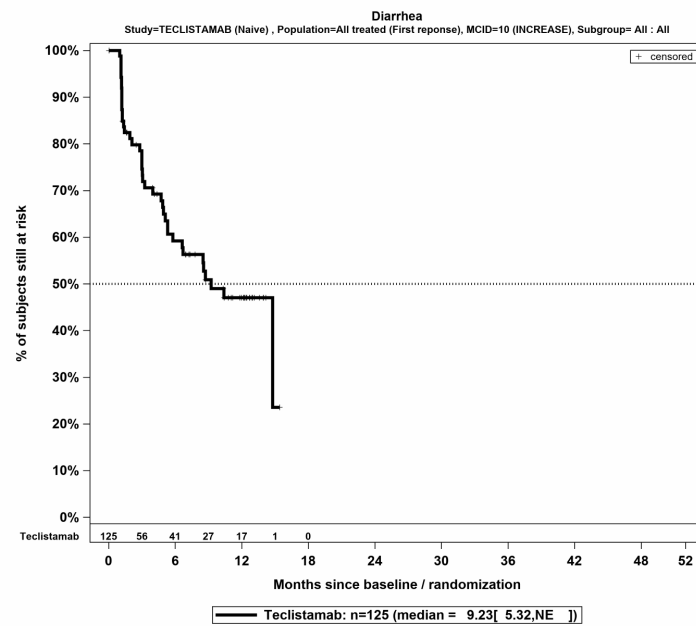
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

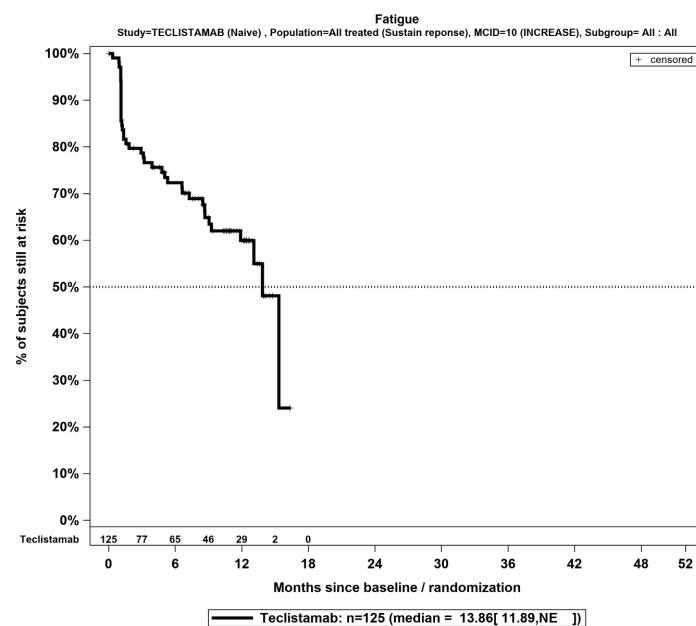
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Obstipation – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



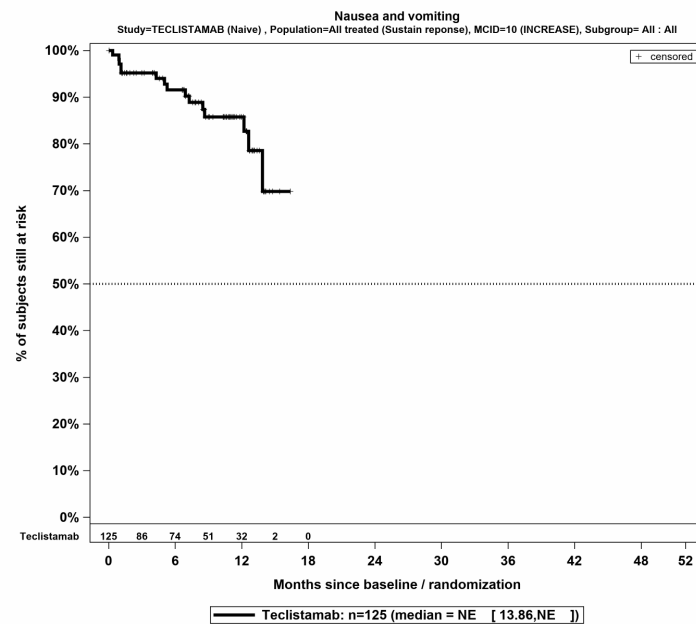
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

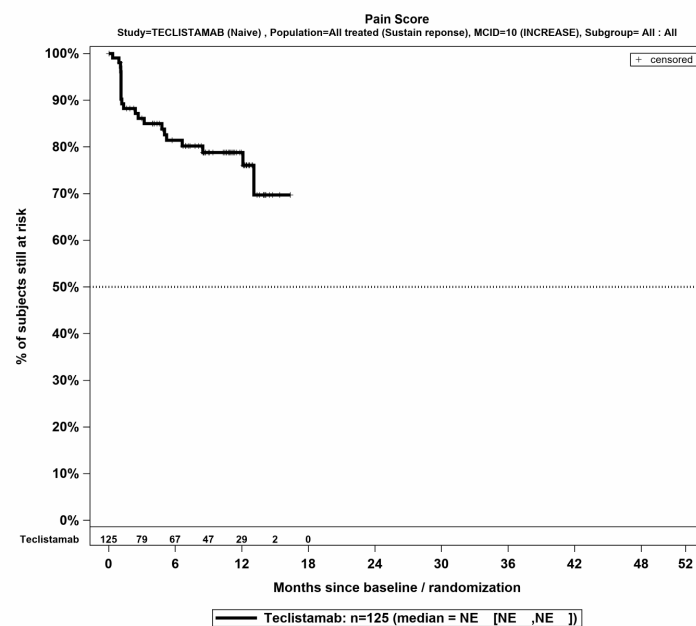
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

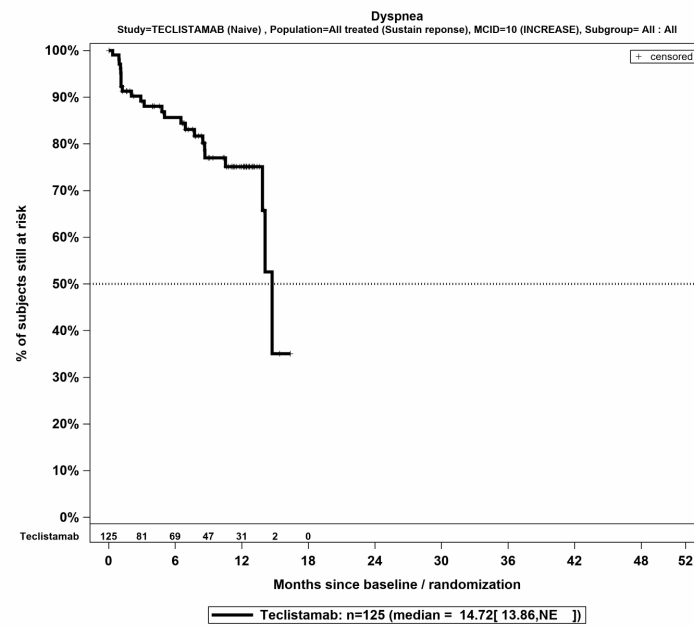
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

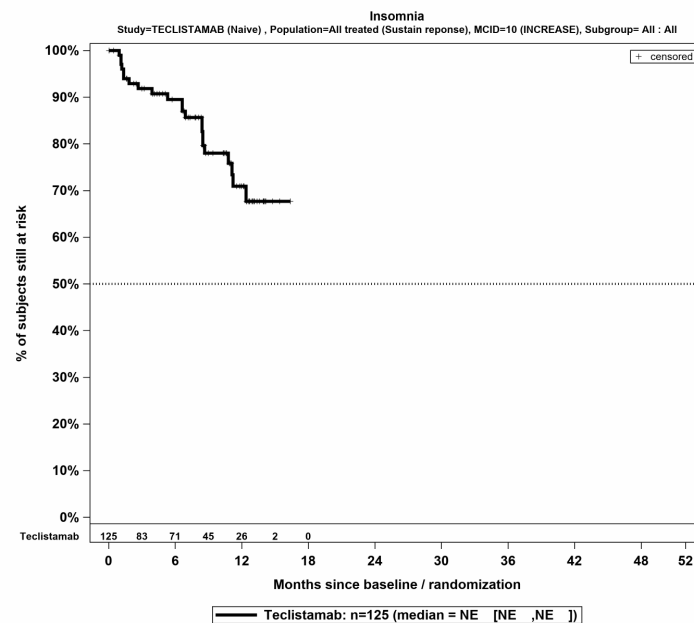
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



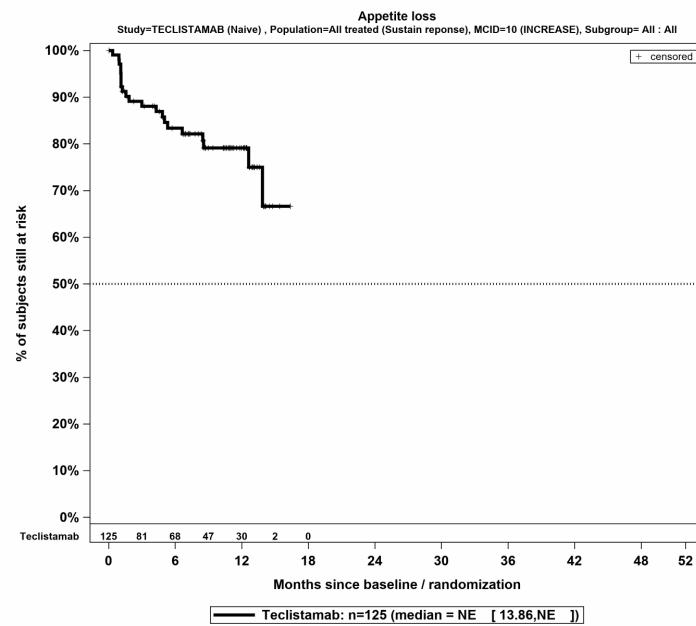
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

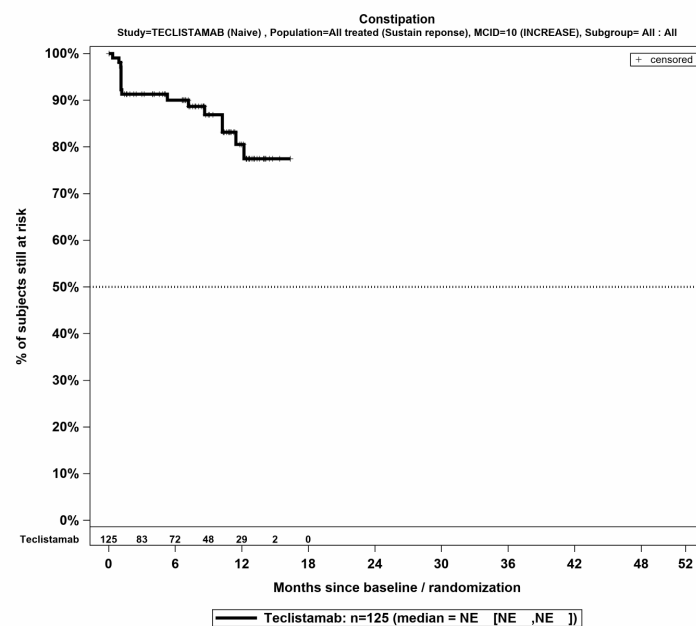
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

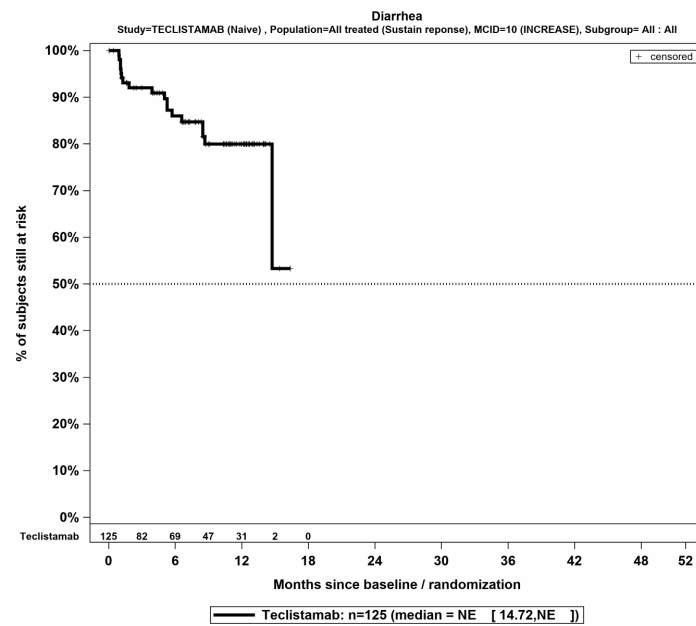
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Obstipation – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

RP2D BCMA vortherapiert**EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verlaufswerte**

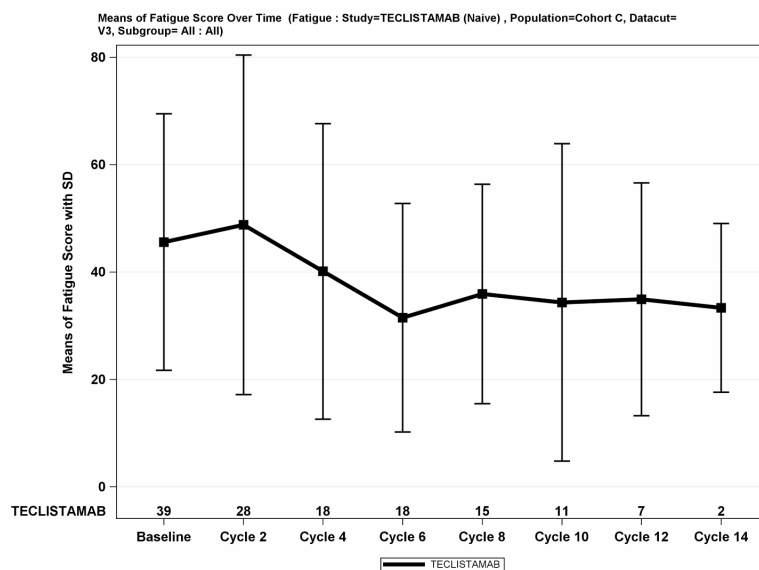
In der Tabelle 4-91 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Fatigue – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-91: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Fatigue – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	40		
Baseline	39	45,584	23,884
Zyklus 2 Tag 1	28	48,810	31,621
Zyklus 4 Tag 1	18	40,123	27,519
Zyklus 6 Tag 1	18	31,481	21,305
Zyklus 8 Tag 1	15	35,926	20,452
Zyklus 10 Tag 1	11	34,343	29,588
Zyklus 12 Tag 1	7	34,921	21,687
Zyklus 14 Tag 1	2	33,333	15,713

Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation).
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

In der Abbildung 4-69 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Fatigue – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-69: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Fatigue – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

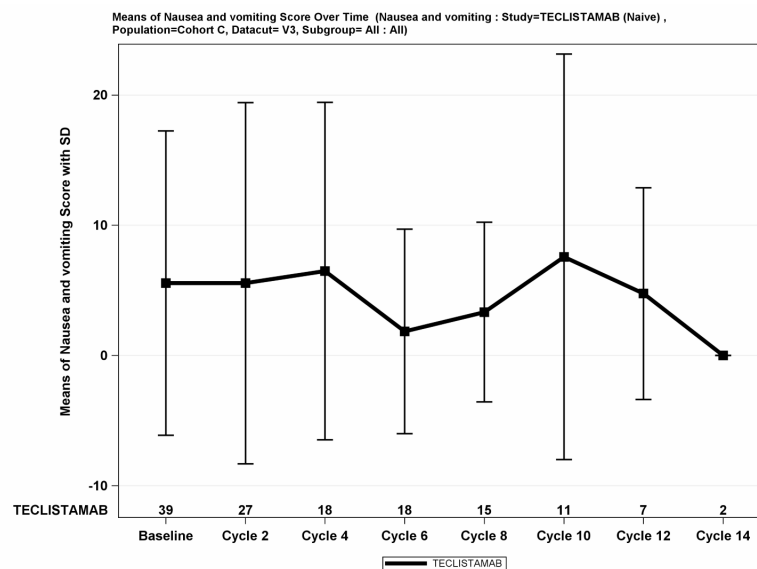
In der Tabelle 4-92 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-92: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	40		
Baseline	39	5,556	11,681
Zyklus 2 Tag 1	27	5,556	13,868
Zyklus 4 Tag 1	18	6,481	12,959
Zyklus 6 Tag 1	18	1,852	7,857
Zyklus 8 Tag 1	15	3,333	6,901
Zyklus 10 Tag 1	11	7,576	15,570
Zyklus 12 Tag 1	7	4,762	8,133
Zyklus 14 Tag 1	2	0,000	0,000

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Übelkeit und Erbrechen</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)			

In der Abbildung 4-70 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

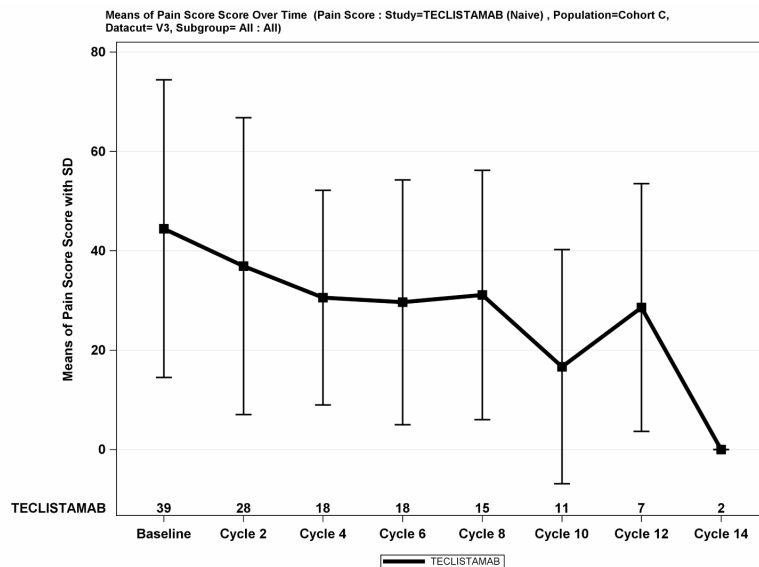
Abbildung 4-70: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-93 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Schmerz – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-93: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Schmerz – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Schmerz</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	40		
Baseline	39	44,444	29,945
Zyklus 2 Tag 1	28	36,905	29,868
Zyklus 4 Tag 1	18	30,556	21,580
Zyklus 6 Tag 1	18	29,630	24,625
Zyklus 8 Tag 1	15	31,111	25,092
Zyklus 10 Tag 1	11	16,667	23,570
Zyklus 12 Tag 1	7	28,571	24,934
Zyklus 14 Tag 1	2	0,000	0,000
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)			

In der Abbildung 4-71 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Schmerz – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-71: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Schmerz – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

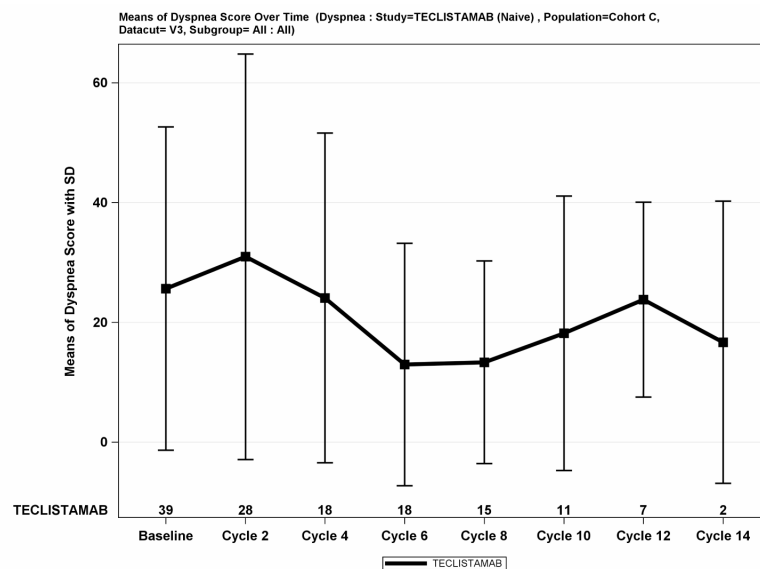
In der Tabelle 4-94 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-94: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	40		
Baseline	39	25,641	26,995
Zyklus 2 Tag 1	28	30,952	33,858
Zyklus 4 Tag 1	18	24,074	27,548
Zyklus 6 Tag 1	18	12,963	20,256
Zyklus 8 Tag 1	15	13,333	16,903
Zyklus 10 Tag 1	11	18,182	22,918
Zyklus 12 Tag 1	7	23,810	16,265
Zyklus 14 Tag 1	2	16,667	23,570

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)			

In der Abbildung 4-72 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

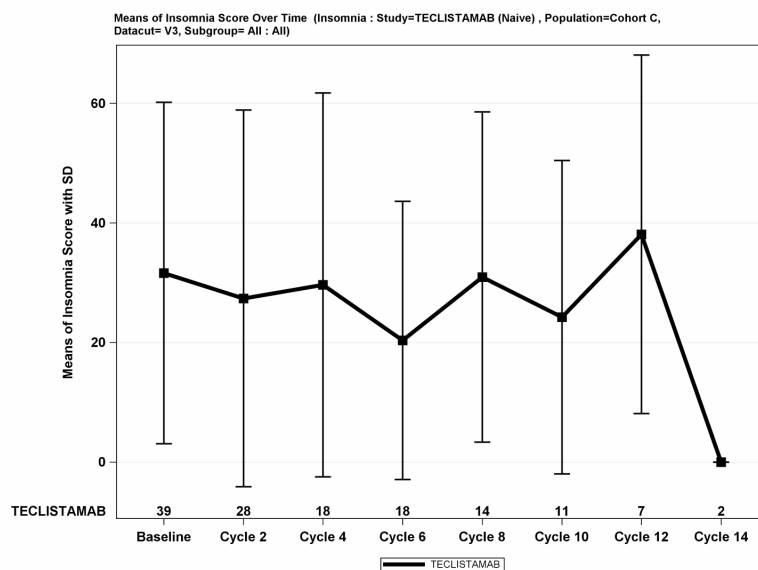
Abbildung 4-72: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-95 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Insomnie – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-95: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Insomnie – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Insomnie</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	40		
Baseline	39	31,624	28,561
Zyklus 2 Tag 1	28	27,381	31,497
Zyklus 4 Tag 1	18	29,630	32,113
Zyklus 6 Tag 1	18	20,370	23,260
Zyklus 8 Tag 1	14	30,952	27,625
Zyklus 10 Tag 1	11	24,242	26,208
Zyklus 12 Tag 1	7	38,095	29,991
Zyklus 14 Tag 1	2	0,00	0,000
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)			

In der Abbildung 4-73 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Insomnie – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-73: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Insomnie – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

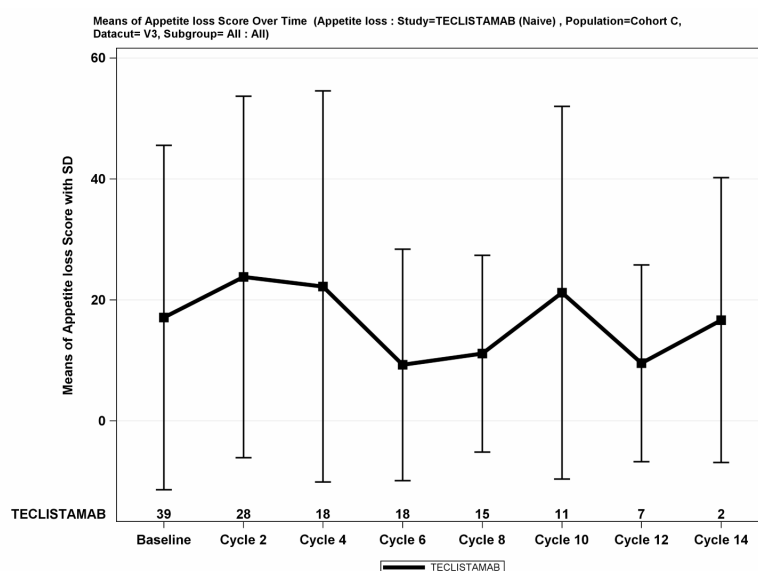
In der Tabelle 4-96 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-96: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	40		
Baseline	39	17,094	28,482
Zyklus 2 Tag 1	28	23,810	29,893
Zyklus 4 Tag 1	18	22,222	32,338
Zyklus 6 Tag 1	18	9,259	19,150
Zyklus 8 Tag 1	15	11,111	16,265
Zyklus 10 Tag 1	11	21,212	30,814
Zyklus 12 Tag 1	7	9,524	16,265
Zyklus 14 Tag 1	2	16,667	23,570

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)			

In der Abbildung 4-74 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

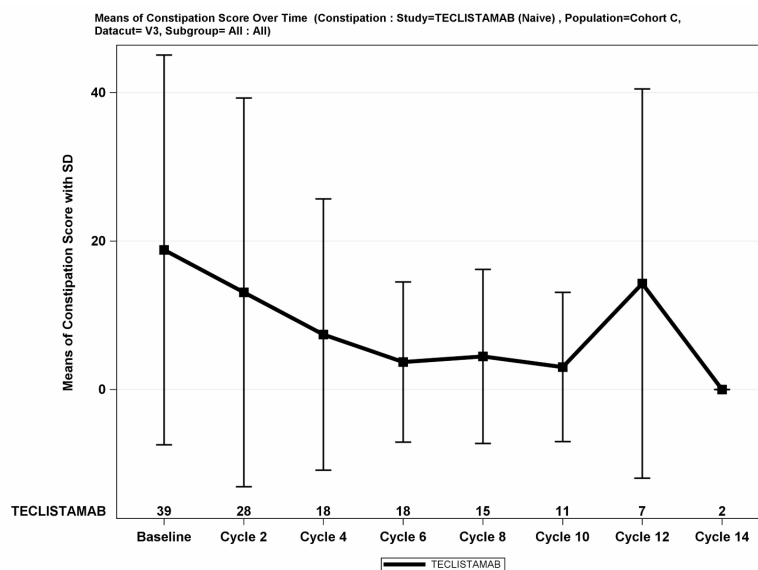
Abbildung 4-74: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-97 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Obstipation – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-97: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Obstipation – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Obstipation</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	40		
Baseline	39	18,803	26,263
Zyklus 2 Tag 1	28	13,095	26,198
Zyklus 4 Tag 1	18	7,407	18,277
Zyklus 6 Tag 1	18	3,704	10,779
Zyklus 8 Tag 1	15	4,444	11,729
Zyklus 10 Tag 1	11	3,030	10,050
Zyklus 12 Tag 1	7	14,286	26,227
Zyklus 14 Tag 1	2	0,000	0,000
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)			

In der Abbildung 4-75 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Obstipation – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-75: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Obstipation – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

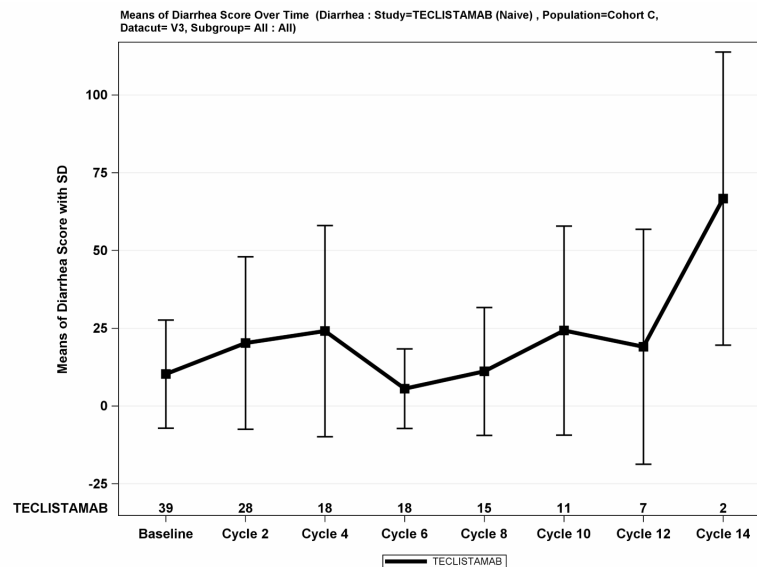
In der Tabelle 4-98 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-98: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Diarrhoe</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	40		
Baseline	39	10,256	17,361
Zyklus 2 Tag 1	28	20,238	27,725
Zyklus 4 Tag 1	18	24,074	33,927
Zyklus 6 Tag 1	18	5,556	12,783
Zyklus 8 Tag 1	15	11,111	20,574
Zyklus 10 Tag 1	11	24,242	33,635
Zyklus 12 Tag 1	7	19,048	37,796
Zyklus 14 Tag 1	2	66,667	47,140

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Diarrhoe</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)			

In der Abbildung 4-76 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ C30 – Diarrhoe – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-76: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Responderanalysen**Verbesserung \geq MCID 10 Punkte**

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	16/40 (40,0%)	4,93 [1,41; 7,00]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	20/40 (50,0%)	3,06 [1,25; 8,61]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	13/40 (32,5%)	6,67 [3,32; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	12/40 (30,0%)	7,00 [2,50; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	6/40 (15,0%)	NA [6,67; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	10/40 (25,0%)	NA [3,32; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	4/40 (10,0%)	NA [NA; NA]
Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Fatigue – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	8/40 (20,0%)	11,66 [6,60; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	5/40 (12,5%)	NA [10,35; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	13/40 (32,5%)	8,54 [4,99; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	8/40 (20,0%)	NA [6,60; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	7/40 (17,5%)	NA [NA; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	8/40 (20,0%)	NA [6,67; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte	4/40 (10,0%)	NA [12,16; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 16 Ereignisse (40,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,93 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (12,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 20 Ereignisse (50,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,06 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (32,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,67 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (30,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,00 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (15,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (25,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (10,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (20,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 11,66 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (12,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (32,5 %), Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,54 Monate,

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (20,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

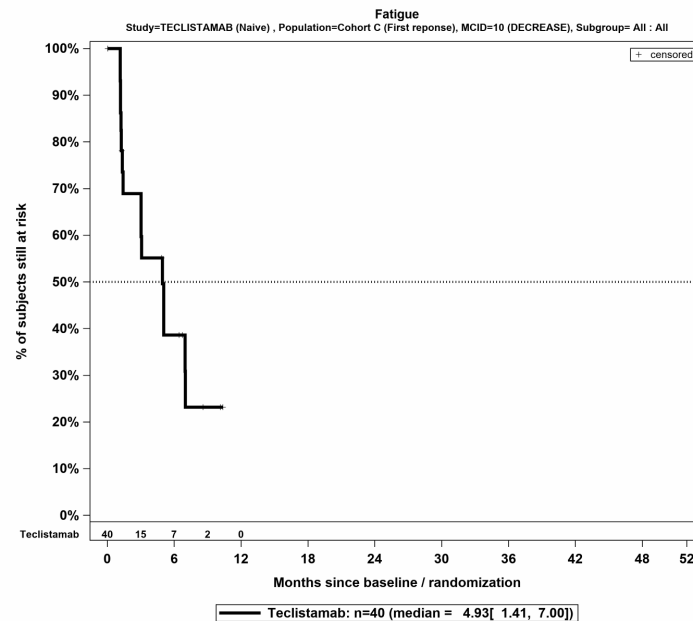
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (17,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (12,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (20,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (10,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

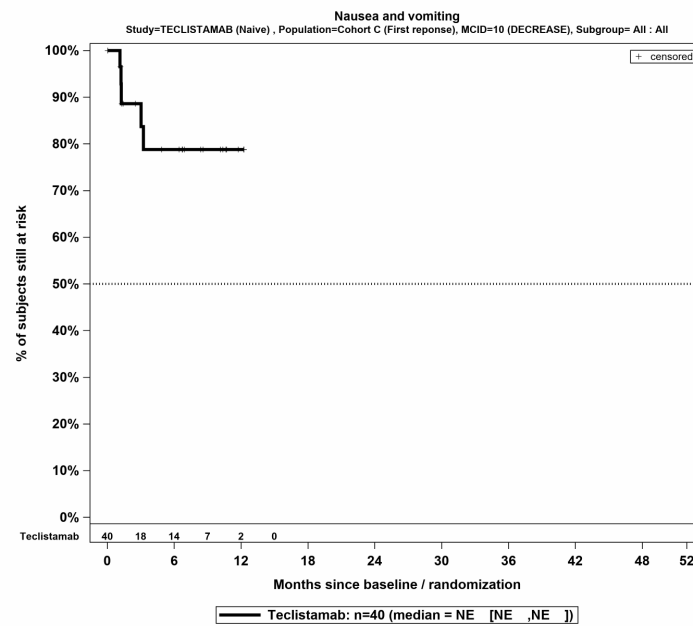
In Abbildung 4-77, Abbildung 4-78, Abbildung 4-79, Abbildung 4-80, Abbildung 4-81, Abbildung 4-82, Abbildung 4-83, Abbildung 4-84, Abbildung 4-85, Abbildung 4-86, Abbildung 4-87, Abbildung 4-88, Abbildung 4-89, Abbildung 4-90, Abbildung 4-91 und Abbildung 4-92 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

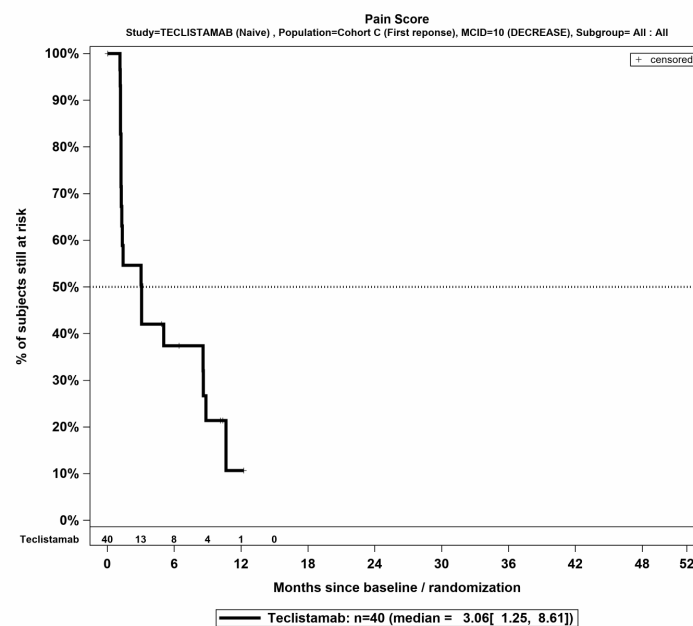
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



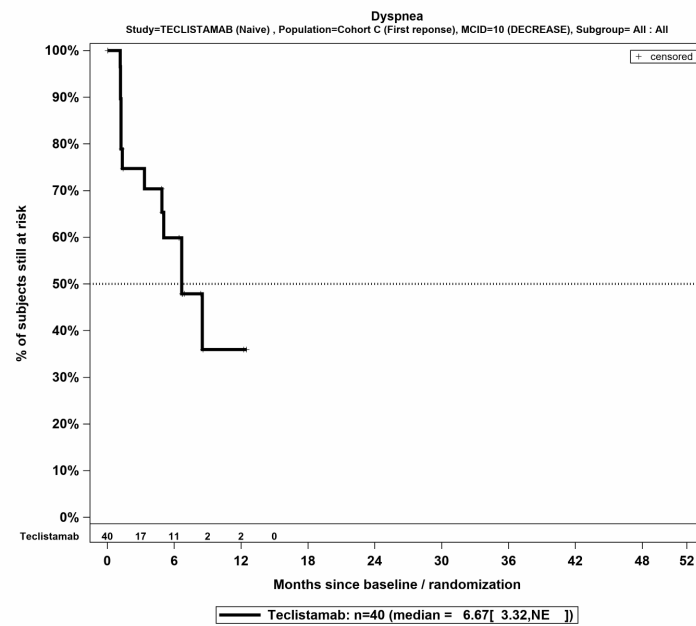
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

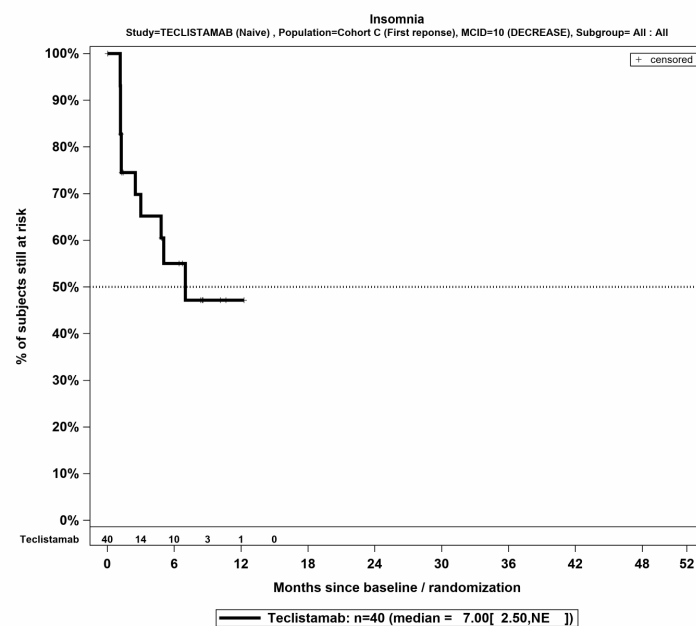
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schmerz – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen ((68))

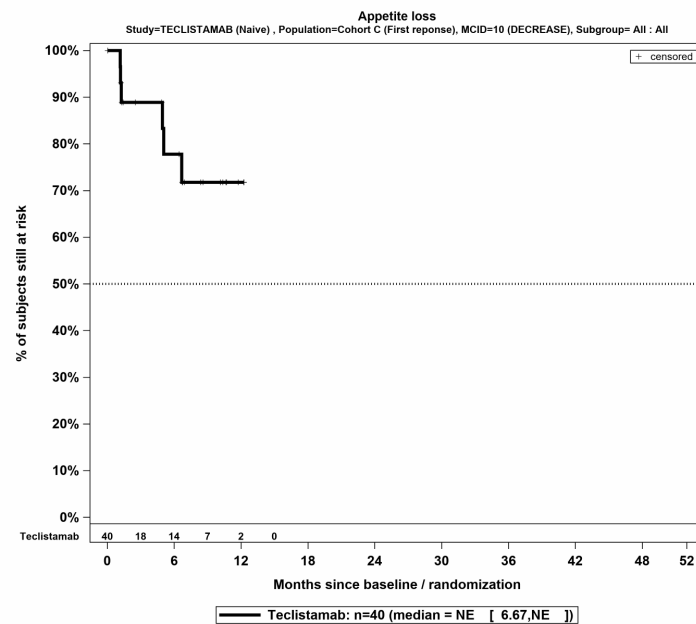
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

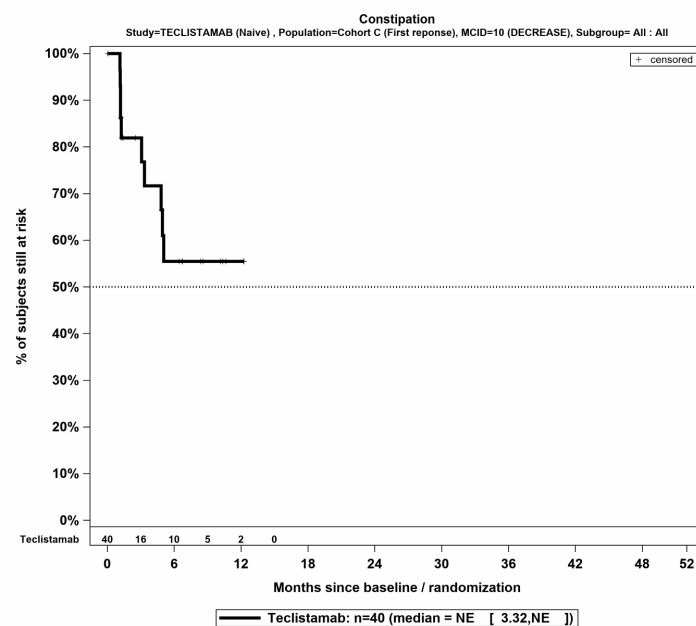
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Insomnie – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

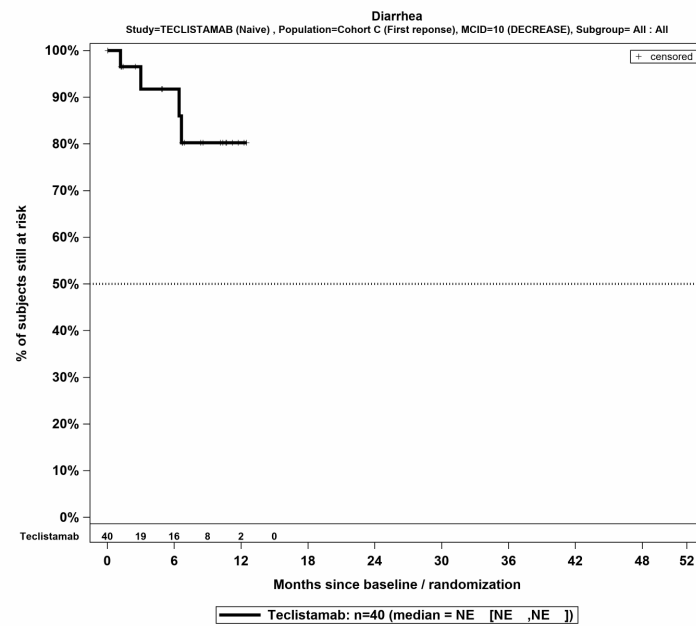
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthera­piert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

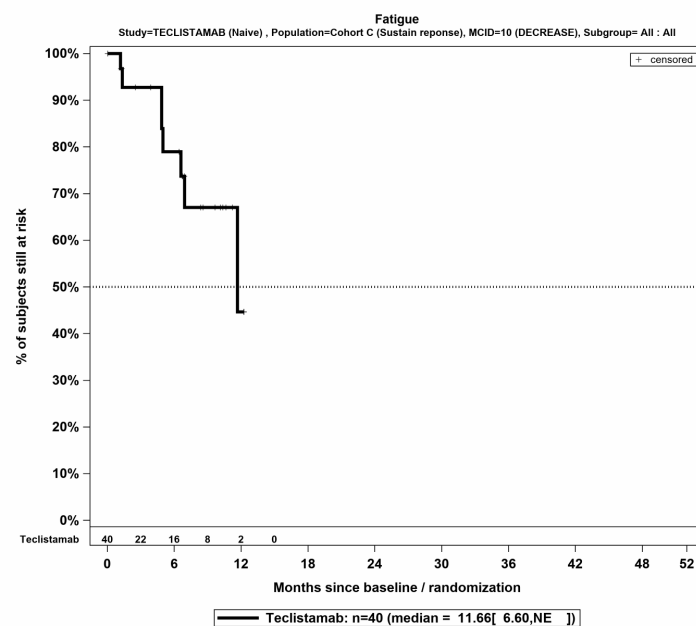
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Obstipation – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthera­piert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

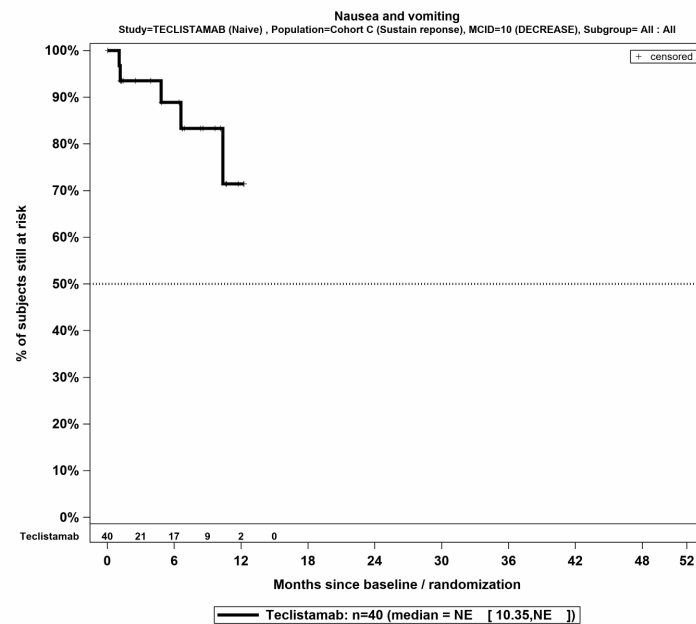
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

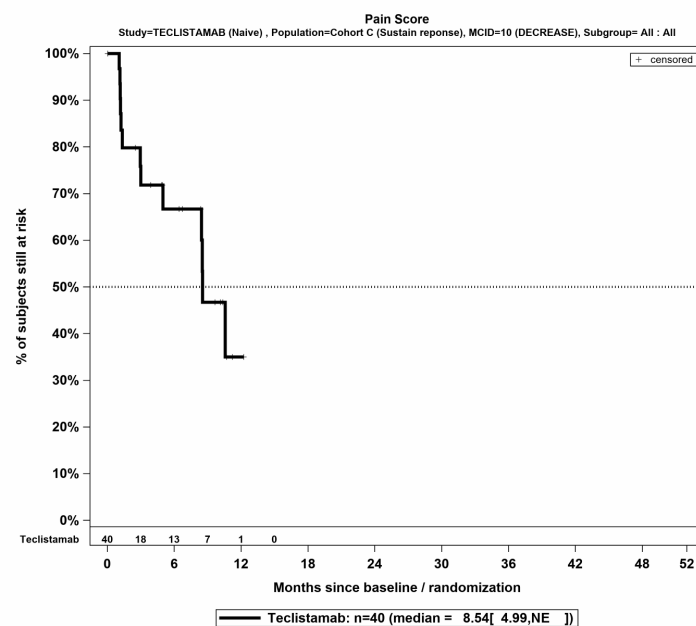
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Fatigue – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



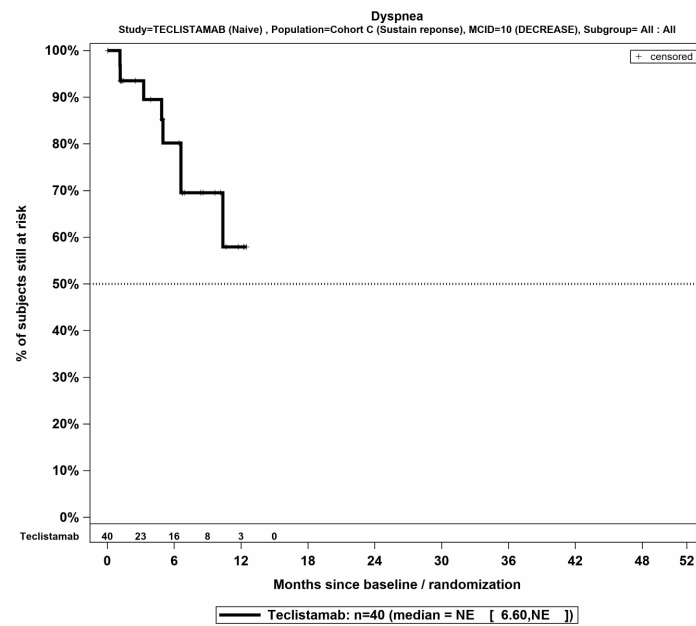
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthera­piert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

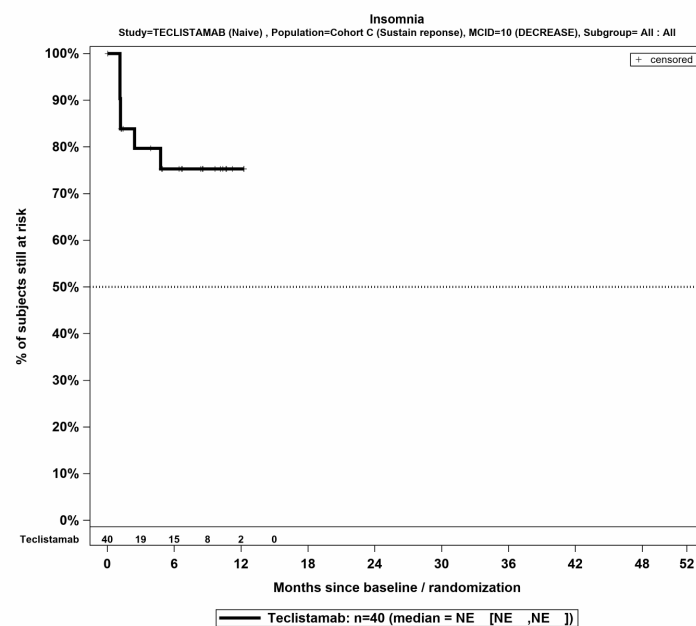
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schmerz – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthera­piert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

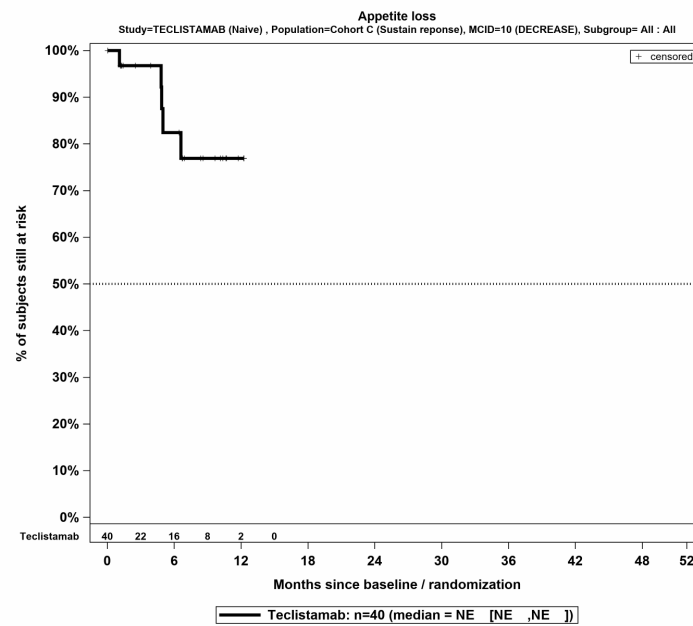
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

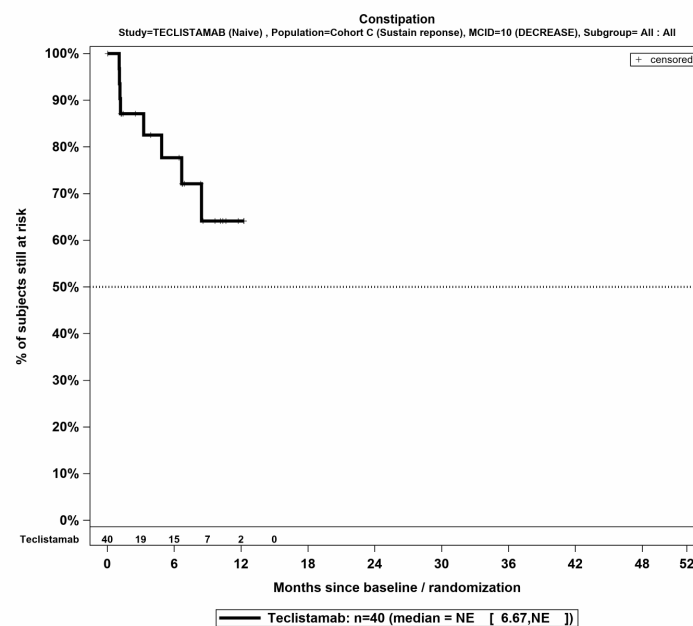
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



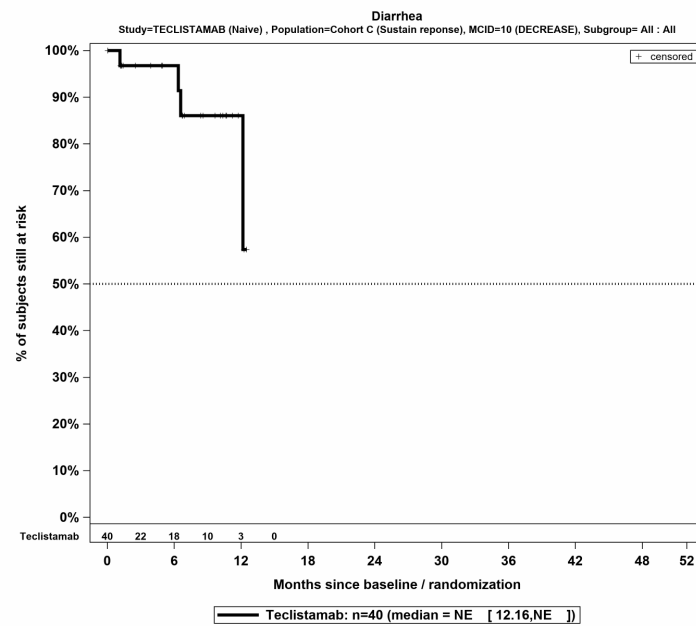
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthera­piert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Morbidität – EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte		
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	20/40 (50,0%)	3,06 [1,22; 8,38]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	11/40 (27,5%)	10,35 [6,74; NA]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	16/40 (40,0%)	4,93 [3,02; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	14/40 (35,0%)	8,54 [1,28; 12,22]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	8/40 (20,0%)	NA [6,96; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	15/40 (37,5%)	8,38 [1,35; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	8/40 (20,0%)	NA [8,38; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	13/40 (32,5%)	8,38 [2,99; NA]
Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte		
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	15/40 (37,5%)	8,31 [3,81; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	10/40 (25,0%)	NA [6,67; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	10/40 (25,0%)	11,17 [8,31; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	7/40 (17,5%)	NA [12,16; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	6/40 (15,0%)	NA [10,09; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	11/40 (27,5%)	NA [8,31; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte	7/40 (17,5%)	NA [8,44; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorthherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	12/40 (30,0%)	11,66 [6,67; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 20 Ereignisse (50,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,06 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (27,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,35 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 16 Ereignisse (40,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,93 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (35,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,54 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (20,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (37,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,38 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert*

im Behandlungsarm 8 Ereignisse (20,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (32,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,38 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (37,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,31 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (25,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (25,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 11,17 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (17,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

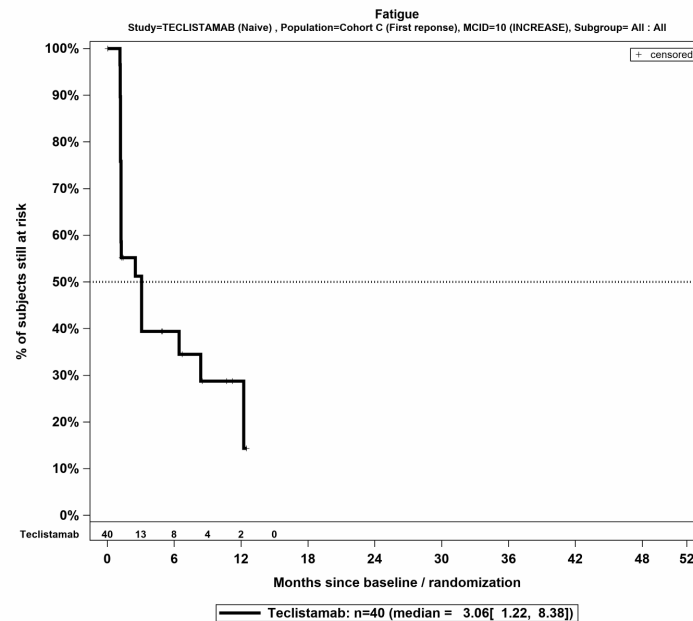
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (15,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (27,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (17,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (30,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 11,66 Monate.

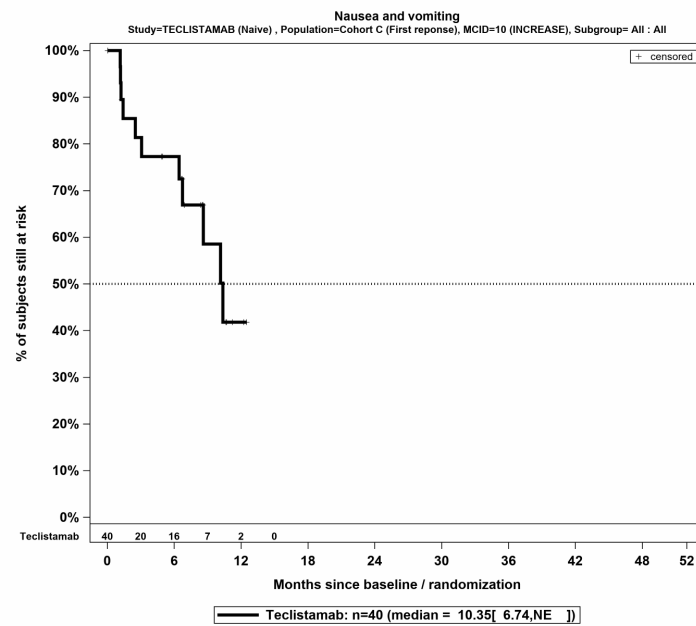
In Abbildung 4-93, Abbildung 4-94, Abbildung 4-95, Abbildung 4-96, Abbildung 4-97, Abbildung 4-98, Abbildung 4-99, Abbildung 4-100, Abbildung 4-101, Abbildung 4-102, Abbildung 4-103, Abbildung 4-104, Abbildung 4-105, Abbildung 4-106, Abbildung 4-107 und Abbildung 4-108 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorhertherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

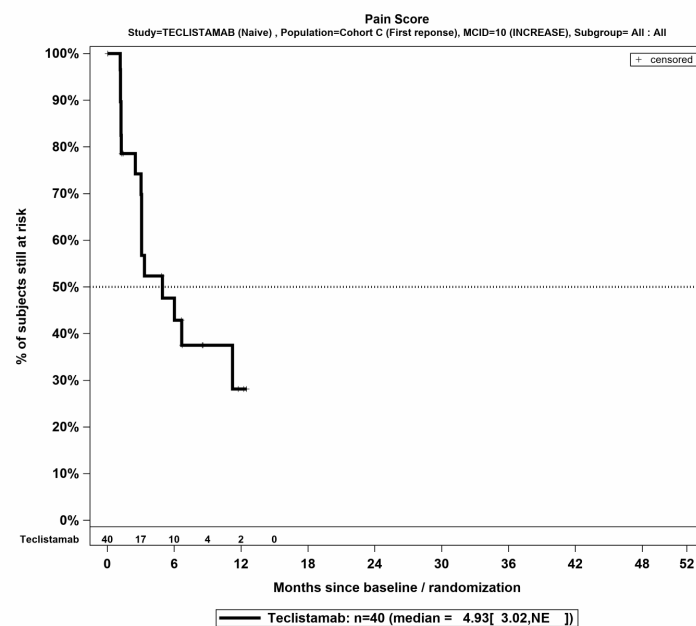
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Fatigue – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorhertherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

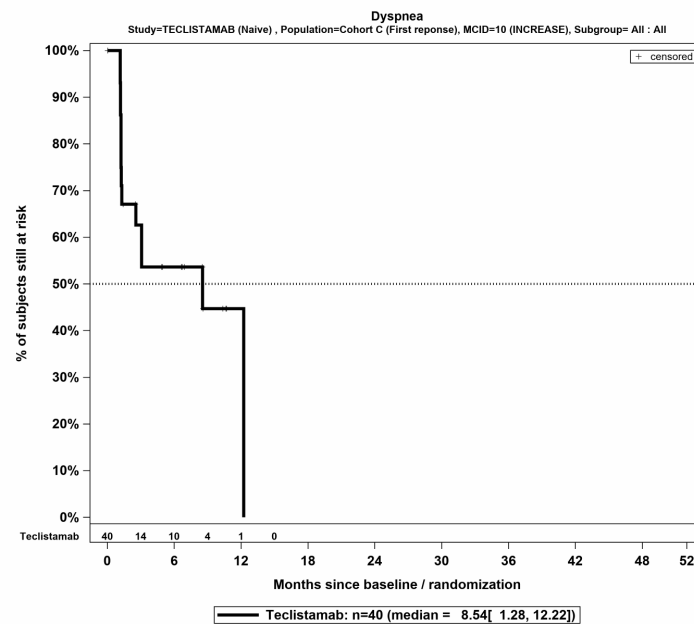
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

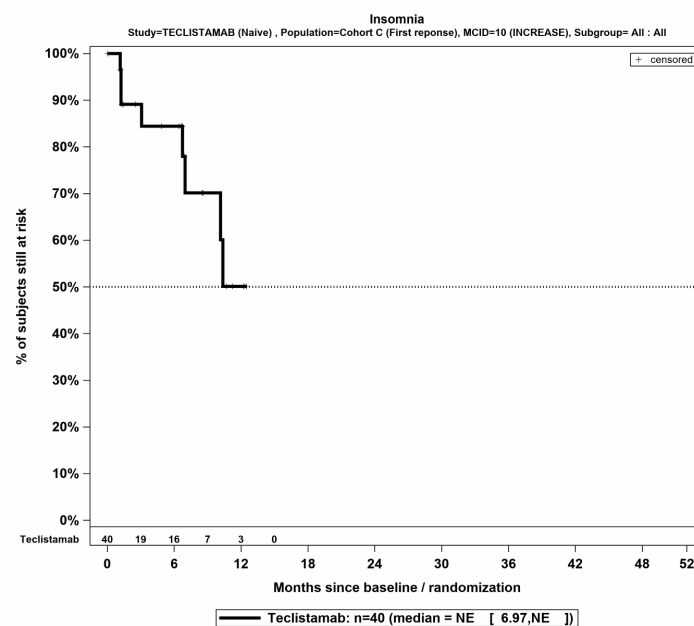
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schmerz – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

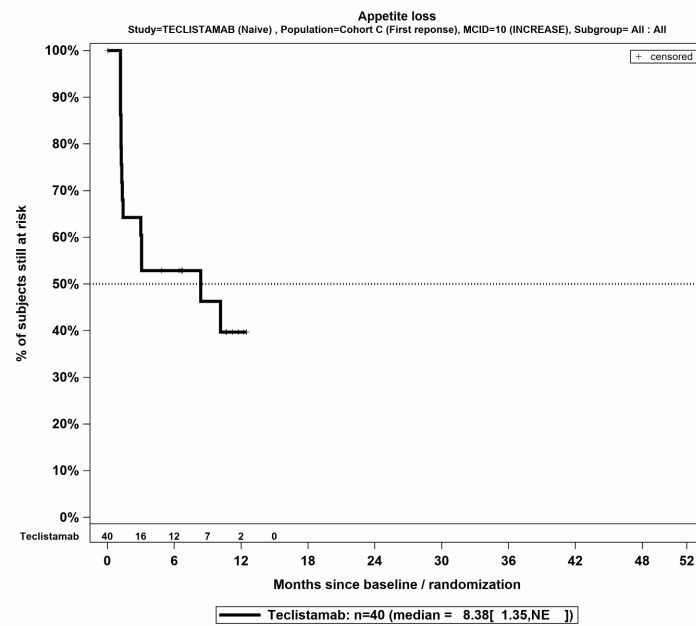
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthesapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

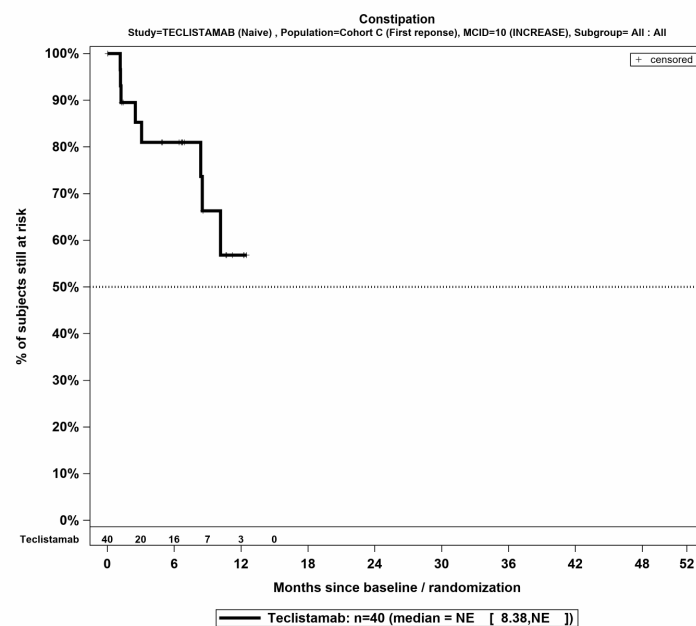
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Insomnie – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthesapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

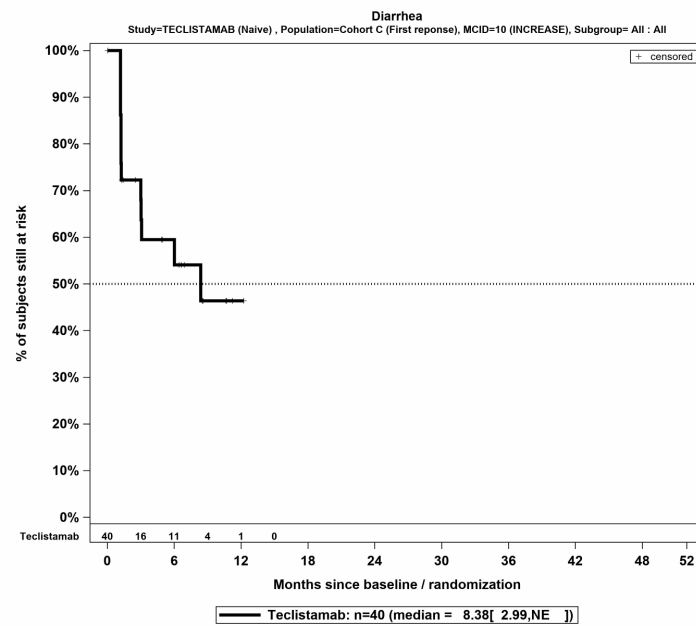
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

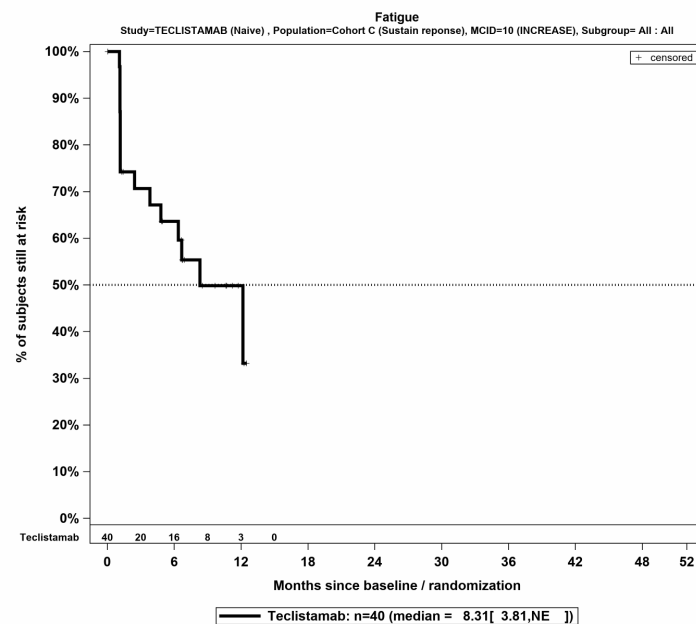
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Obstipation – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



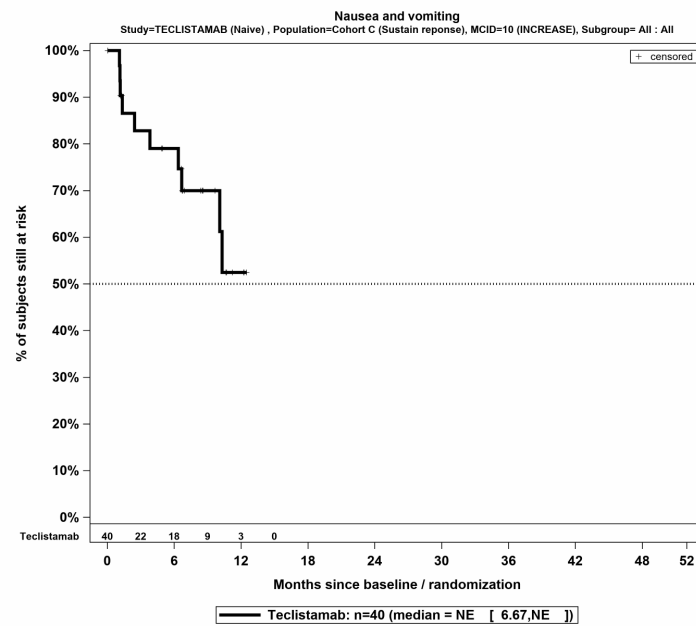
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthesapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

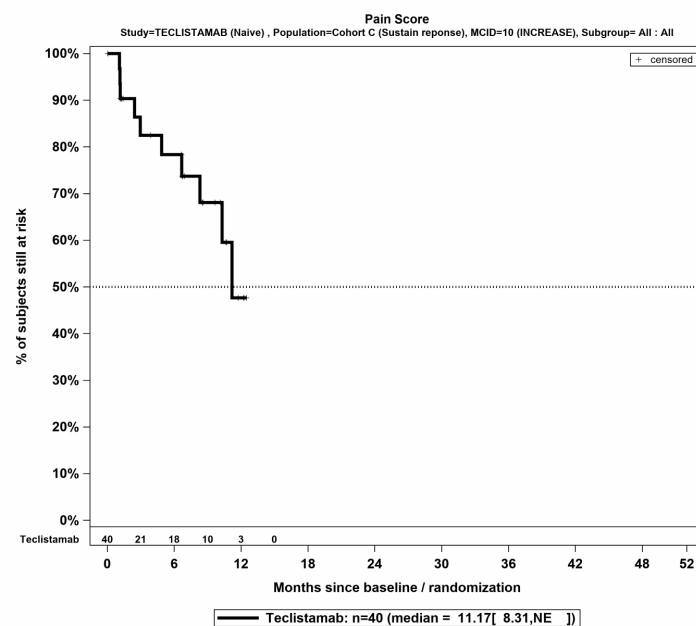
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthesapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

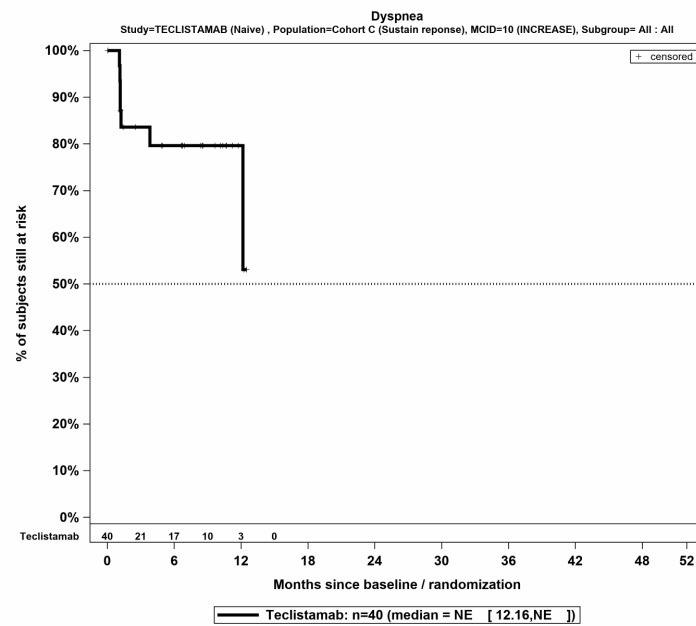
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

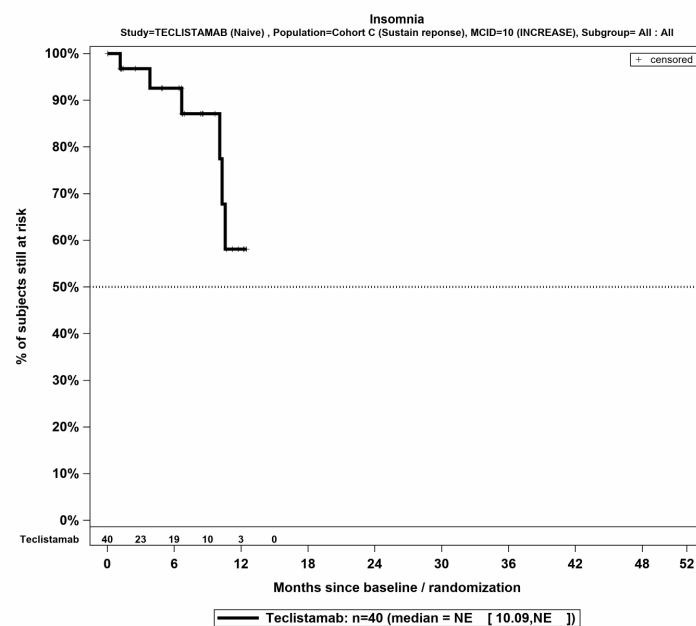
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



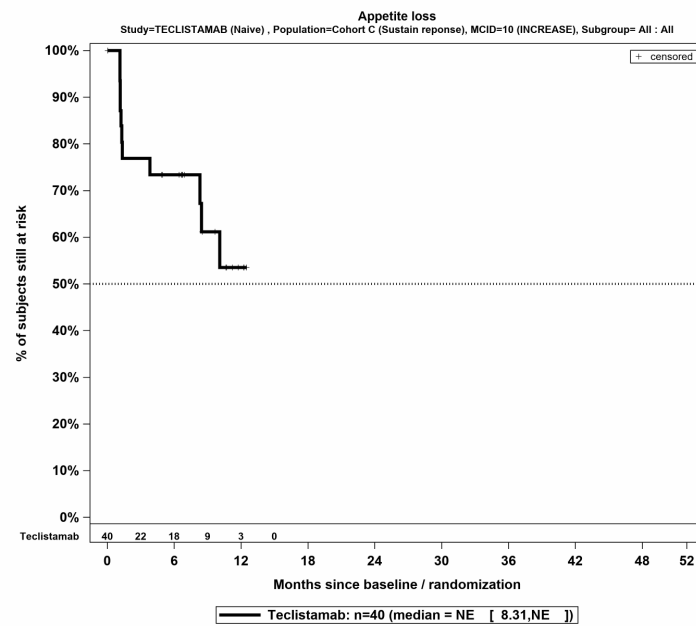
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortheraipiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

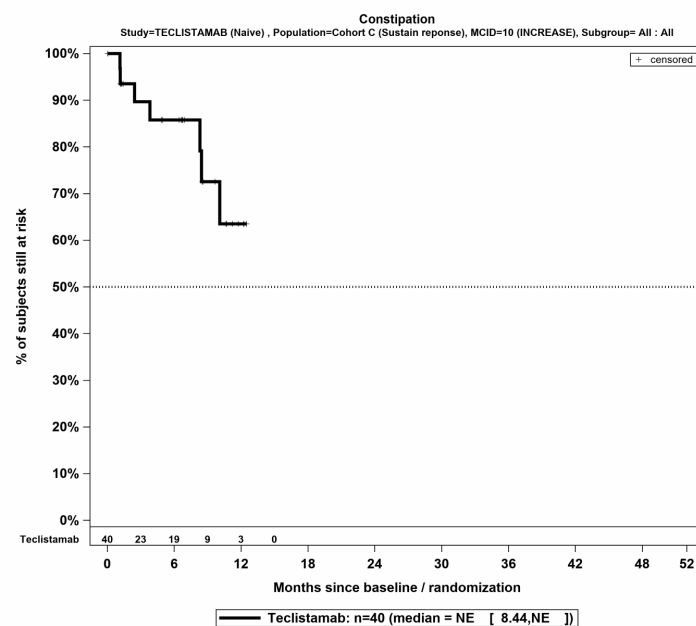
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortheraipiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

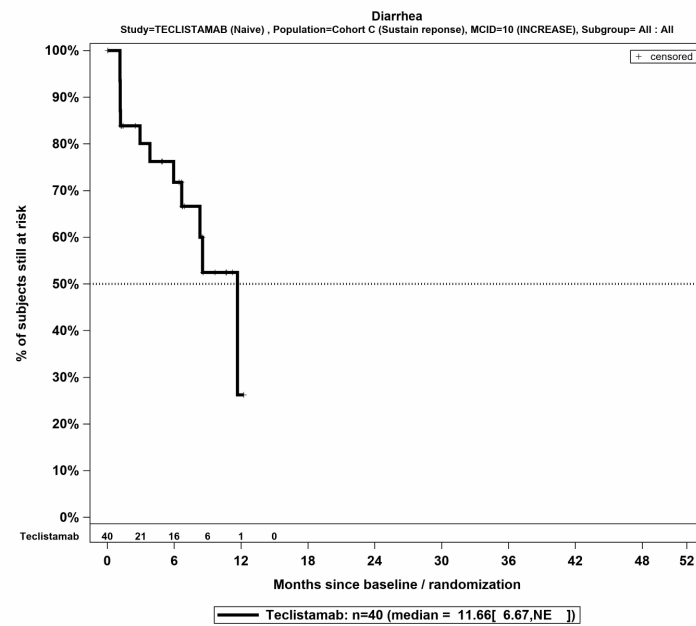
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthesapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Obstipation – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthesapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthesapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.2.9 PGI-S

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

Tabelle 4-101: Operationalisierung von PGI-S – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MajesTEC-1	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>Das Erhebungsinstrument <i>PGI-S</i> ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung zur Schwere einer Erkrankung. Es besteht aus einem Item, das die Bewertung der Wahrnehmung von Krankheitssymptomen durch den Patienten ermöglicht. Die folgenden 5 Antwortoptionen auf einer Likert-Skala sind möglich: „Sehr stark“ (4 Punkte), „Stark“ (3 Punkte), „Moderat“ (2 Punkte) und „Gering“ (1 Punkt) und „Nicht vorhanden“ (0 Punkte). Die Skalenspannweite beträgt somit 4 Punkte.</p> <p>Die Änderung der Schwere der Erkrankung unter der Therapie gemessen mittels <i>PGI-S</i> wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline.</p> <p><i>Erhebungszeitpunkte</i></p> <p>Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments <i>PGI-S</i> durch den Studienteilnehmer sind (jeweils zum Zeitpunkt der Beantwortung aller anderen Erhebungsinstrumente):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeitpunkt des Screenings (≤ 28 Tage vor der ersten Step-up Dosis) (nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung vor allen für den Tag der Erhebung geplanten Prozeduren) (Baseline) • An Tag 1 (-48 Stunden) eines jeden geraden Zyklus (z. B. Tag 1 von Zyklus 2, 4, 6, 8, 10, bis Zyklus 28) bis zum Eintritt einer Krankheitsprogression oder dem Behandlungsende • Zum Behandlungsende: ≤ 30 Tage (+7 Tage) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor Beginn einer neuen Therapie, je nachdem, was zuerst eintritt <p>Das Instrument <i>PGI-S</i> wird nur in der Phase II Kohorte <i>RP2D BCMA nicht-vorththerapiert</i> sowie der Phase II Kohorte <i>RP2D BCMA vorththerapiert</i> der Studie MajesTEC-1 erhoben.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertungen erfolgen in der ITT-Population der Phase II Kohorte <i>RP2D BCMA nicht-vorththerapiert</i> sowie der Phase II Kohorte <i>RP2D BCMA vorththerapiert</i>.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Einzelstudie deskriptiv dargestellt.</p> <p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung dargestellt. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als Schwellenwert für die Responderanalysen werden 15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments (hier: Schwellenwert $\geq 0,6$ Punkte, gerundet 1 Punkt) verwendet. Es wird die Veränderung in Form einer Verbesserung bzw. Verschlechterung bzw. in Form der Zeit bis zu einer</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Verbesserung bzw. Verschlechterung im Instrument PGI-S um den Schwellenwert von 1 Punkt berichtet.</p> <p>Studienteilnehmer, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom SAP nicht als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Verschlechterung gewertet.</p> <p>Es werden die <i>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> und die <i>Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> dargestellt.</p> <p><i>Datenschnitt</i></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 16.03.2022.</p>
<p>Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); bzw.: beziehungsweise; ITT: Intention to treat; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan); z. B.: zum Beispiel</p>	

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

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGI-S – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MajesTEC-1	- ^a	nein	ja	ja	nein	- ^a
<p>a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Endpunktebene vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet.</p> <p>Abkürzungen: ITT: Intention to treat; PGI-S: Patient Global Impression of Severity</p>						

Bei der Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie, für die gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist. Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument PGI-S vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. In der Studie MajesTEC-1 wurde patientenberichtete Instrumente gemäß Studienprotokoll ausschließlich in der Phase II der Studie erhoben. Alle Patienten, die in der Phase II der Studie in die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* und in die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* eingeschlossen werden, gehen in die Analyse ein. Es wird demnach für

die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Für die Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* ist kein Zuschnitt erforderlich, da in dieser Kohorte keine Studienteilnehmer der Phase I enthalten sind. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PGI-S* adäquat umgesetzt. Die in der Studie MajesTEC-1 erhobenen patientenberichteten Endpunkte sind im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Post hoc definierte Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Zur Beurteilung der Aussagekraft des Endpunktes *PGI-S* werden die Rücklaufquoten des patientenberichteten Instrumentes als sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte untersucht.

Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt für die Studie MajesTEC-1 in der Tabelle 4-103 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *PGI-S* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument von der ITT-Population abgezogen. Diese Werte sind für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt für die Studie MajesTEC-1 ebenfalls in der Tabelle 4-103 dargestellt.

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

Tabelle 4-103: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments PGI-S nach Erhebungszeitpunkt, Studie MajesTEC-1

MajesTEC-1								
	Population unter Behandlung ^a				ITT-Population ^b			
	RP2D nicht-BCMA vortherapiert		RP2D BCMA vortherapiert		RP2D nicht-BCMA vortherapiert		RP2D BCMA vortherapiert	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population N				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population N			
	125		40		125		40	
					Studienteilnehmer mit Baseline- und mindestens einem Verlaufswert n (%)			
					93 (74,4)		31 (77,5)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
Erhebungszeitpunkt	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)
Baseline	125	113 (90,4)	40	40 (100,0)	125	113 (90,4)	40	40 (100,0)
Zyklus 2, Tag 1	102	90 (88,2)	31	28 (90,3)	114	90 (78,9)	36	28 (77,8)
Zyklus 4, Tag 1	84	75 (89,3)	22	18 (81,8)	103	75 (72,8)	32	18 (56,3)
Zyklus 6, Tag 1	75	64 (85,3)	19	17 (89,5)	95	64 (67,4)	31	17 (54,8)
Zyklus 8, Tag 1	68	60 (88,2)	17	15 (88,2)	91	60 (65,9)	30	15 (50,0)
Zyklus 10, Tag 1	58	44 (75,9)	12	11 (91,7)	90	44 (49,0)	26	11 (42,3)
Zyklus 12, Tag 1	47	39 (83,0)	8	7 (87,5)	82	39 (47,6)	25	7 (28,0)
Zyklus 14, Tag 1	27	20 (74,1)	3	2 (66,7)	74	20 (27,0)	25	2 (8,0)
Zyklus 16, Tag 1	6	5 (83,3)	n.a.	NA	73	5 (6,8)	n.a.	NA

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

Zyklus 18, Tag 1	1	1 (100,0)	n.a.	NA	72	1 (1,4)	n.a.	NA
<p>a: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen, Fragebögen werden von allen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind.</p> <p>b: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen, Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.</p> <p>Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; n.a.: nicht angegeben; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose)</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67, 68)</p>								

In der Population unter Behandlung beträgt zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *PGI-S* zu Baseline in beiden Armen über 90 % (90,4 % in der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, 100 % in der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert*). In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* liegt die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung stets oberhalb von 70 %. In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* liegt die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 12 stets oberhalb von 70 %, um dann danach zum Zyklus 14 unterhalb von 70 % zu fallen.

In der ITT-Population (abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer) beträgt zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *PGI-S* zu Baseline in beiden Armen über 90 % (90,4 % in der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, 100 % in der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert*). In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* liegt die Rücklaufquote in der ITT-Population bis zu Zyklus 4 stets oberhalb von 70 %, um dann danach zum Zyklus 8 unterhalb von 70 % zu fallen. In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* liegt die Rücklaufquote in der ITT-Population bis zum Zyklus 2 stets oberhalb von 70 %, um dann danach zum Zyklus 6 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt ist für die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für 93 Studienteilnehmer (74,4 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument *PGI-S* vorhanden, für die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* ist dieses für 31 Studienteilnehmer (77,5 %) der Fall.

Insgesamt ergibt sich eine niedrige Rücklaufquote, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *PGI-S* vorgenommen.

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

RP2D nicht-BCMA vortherapiert

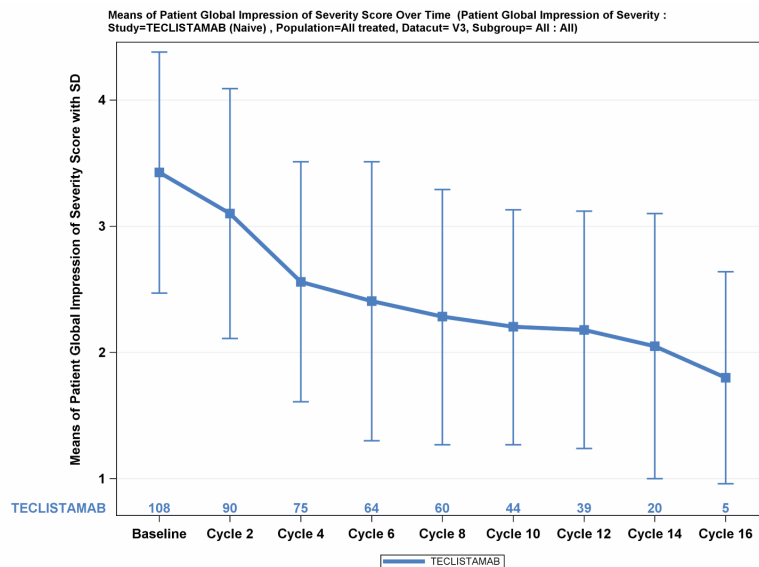
PGI-S – Verlaufswerte

In der Tabelle 4-104 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *PGI-S – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-104: Verlaufswerte für den Endpunkt *PGI-S – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert			
<i>PGI-S</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	125		
Baseline	108	3,426	0,959
Zyklus 2 Tag 1	90	3,100	0,995
Zyklus 4 Tag 1	75	2,560	0,948
Zyklus 6 Tag 1	64	2,406	1,109
Zyklus 8 Tag 1	60	2,283	1,010
Zyklus 10 Tag 1	44	2,205	0,930
Zyklus 12 Tag 1	39	2,179	0,942
Zyklus 14 Tag 1	20	2,050	1,050
Zyklus 16 Tag 1	5	1,800	0,837
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)			

In der Abbildung 4-109 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *PGI-S – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-109: Verlaufswerte für den Endpunkt *PGI-S – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

PGI-S – Responderanalysen

Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Morbidität – *PGI-S – Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

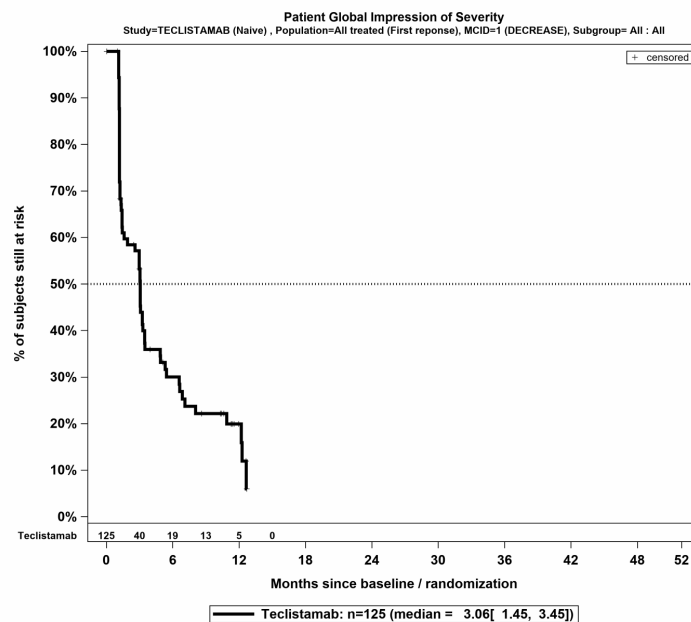
Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt	66/125 (52,8 %)	3,06 [1,45; 3,45]
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt	49/125 (39,2 %)	10,71 [6,50; 12,65]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PGI-S: Patient Global Impression of Severity Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*

im Behandlungsarm 66 Ereignisse (52,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,06 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGI-S – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 49 Ereignisse (39,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,71 Monate.

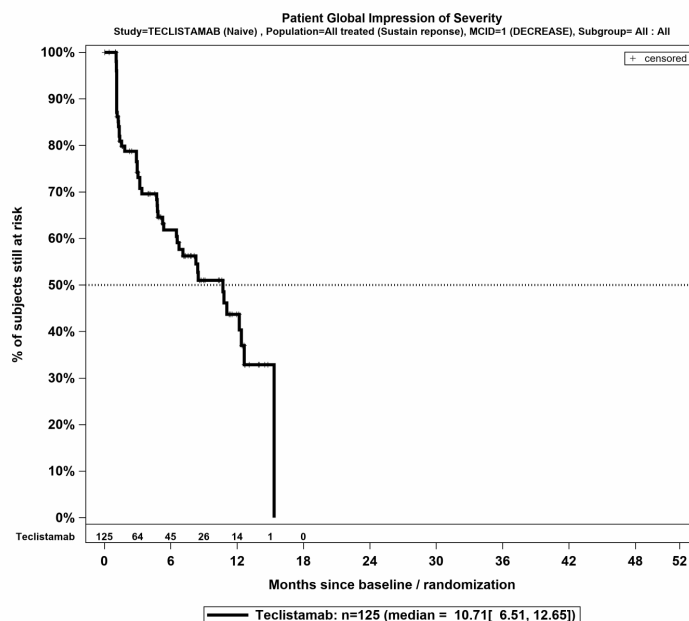
In Abbildung 4-110 und Abbildung 4-111 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *PGI-S – Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *PGI-S – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt

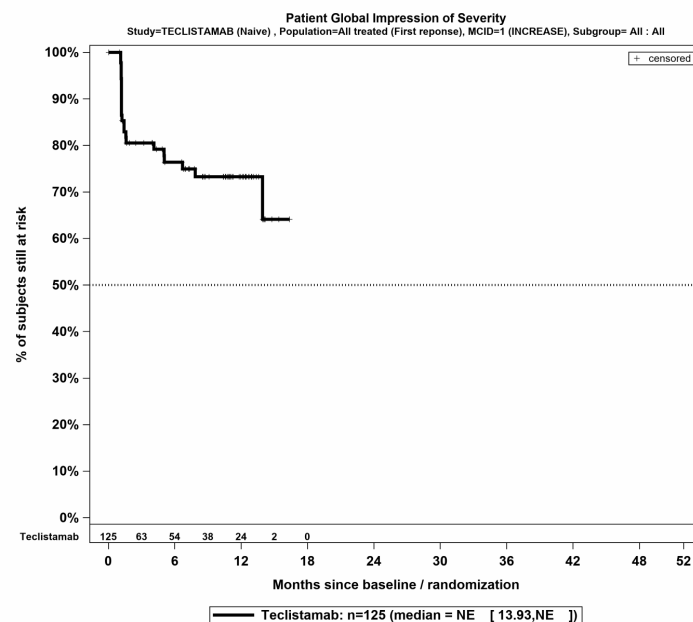
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Morbidität – *PGI-S – Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt	23/125 (18,4%)	NA [13,93; NA]
PGI-S – Dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt	13/125 (10,4%)	NA [13,86; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGI-S – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 23 Ereignisse (18,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGI-S – Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (10,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

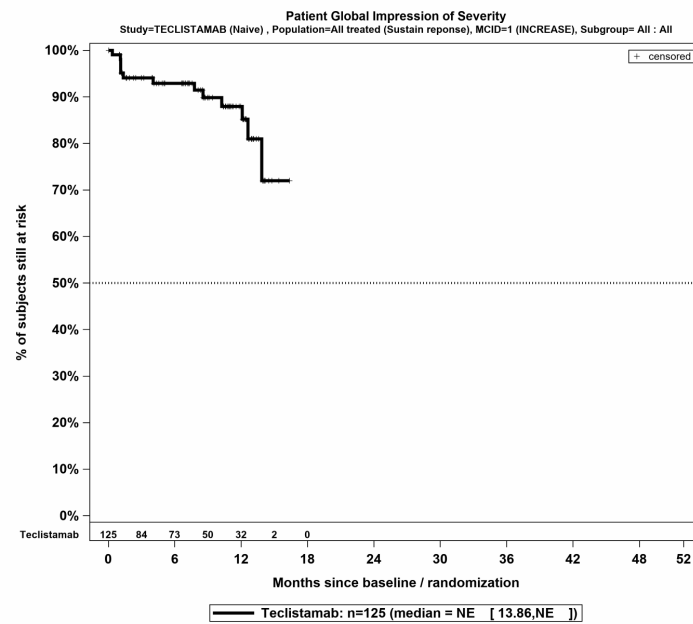
In Abbildung 4-112 und Abbildung 4-113 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *PGI-S – Verschlechterung Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *PGI-S – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *PGI-S – Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

RP2D BCMA vorththerapiert

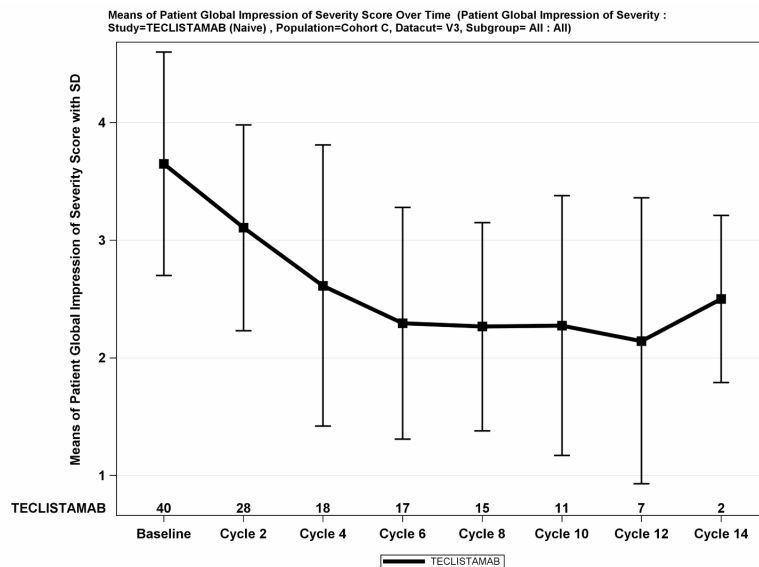
PGI-S – Verlaufswerte

In der Tabelle 4-107 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *PGI-S – RP2D BCMA vorththerapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-107: Verlaufswerte für den Endpunkt *PGI-S – RP2D BCMA vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorththerapiert			
<i>PGI-S</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	40		
Baseline	40	3,650	0,949
Zyklus 2 Tag 1	28	3,107	0,875
Zyklus 4 Tag 1	18	2,611	1,195
Zyklus 6 Tag 1	17	2,294	0,985
Zyklus 8 Tag 1	15	2,267	0,884
Zyklus 10 Tag 1	11	2,273	1,104
Zyklus 12 Tag 1	7	2,143	1,215
Zyklus 14 Tag 1	2	2,500	0,707
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)			

In der Abbildung 4-114 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *PGI-S – RP2D BCMA vorththerapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-114: Verlaufswerte für den Endpunkt *PGI-S – RP2D BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

PGI-S – Responderanalysen

Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Morbidität – *PGI-S – Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D BCMA vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

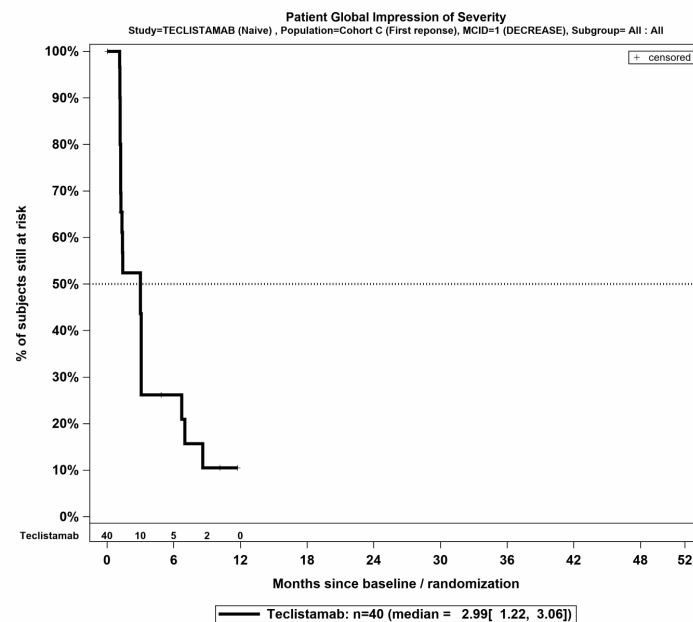
Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorththerapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt	22/40 (55,0%)	2,99 [1,22; 3,06]
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt	16/40 (40,0%)	6,64 [1,35; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D BCMA vorththerapiert* im

Behandlungsarm 22 Ereignisse (55,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,99 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGI-S – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 16 Ereignisse (40,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,64 Monate.

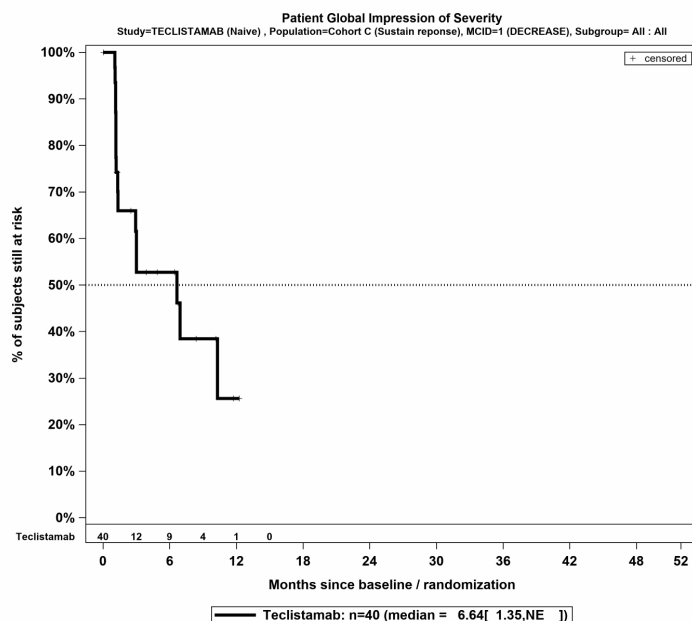
In Abbildung 4-115 und Abbildung 4-116 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *PGI-S – Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D BCMA vorthherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *PGI-S – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt

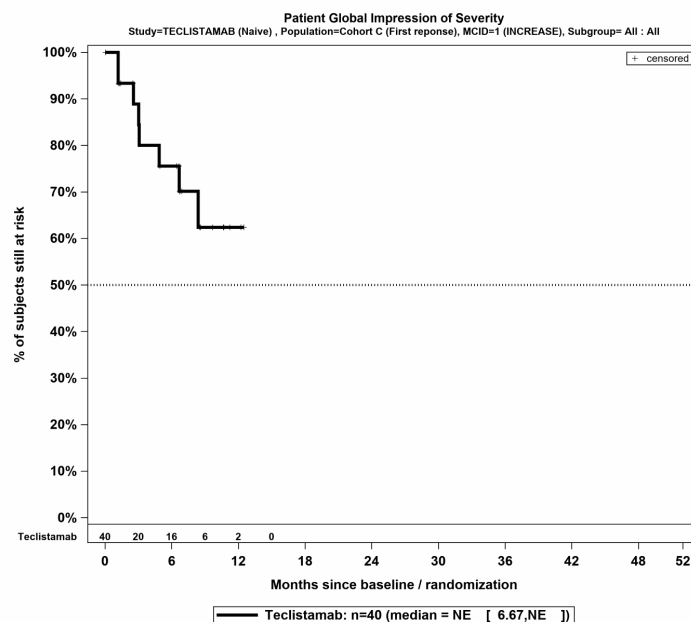
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Morbidität – *PGI-S – Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt – RP2D BCMA vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorththerapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt	8/40 (20,0%)	NA [6,67; NA]
PGI-S – Dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt	4/40 (10,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGI-S – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (20,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGI-S – Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (10,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

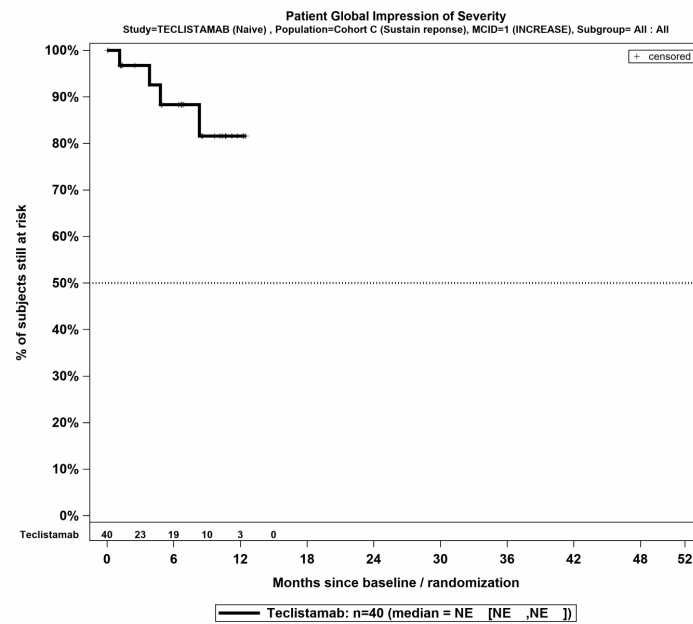
In Abbildung 4-117 und Abbildung 4-118 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *PGI-S – Verschlechterung Schwellenwert 1 Punkt – RP2D BCMA vorththerapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *PGI-S – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *PGI-S – Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.2.3.3.1.3.1 EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

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

Tabelle 4-110: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Studie	Operationalisierung
MajesTEC-1	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur patientenberichteten Erhebung von Lebensqualität und Symptomen. Das Instrument EORTC QLQ-C30 (Version 3) umfasst 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden.</p> <p>Symptomskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multi-Item-Symptomskalen <ul style="list-style-type: none"> ○ Fatigue (3 Fragen) ○ Übelkeit/Erbrechen (2 Fragen) ○ Schmerz (2 Fragen) • Single-Item Symptomskalen <ul style="list-style-type: none"> ○ Dyspnoe ○ Insomnie ○ Appetitlosigkeit ○ Obstipation ○ Diarrhö ○ Finanzielle Schwierigkeiten <p>Die Symptomskalen werden den Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Das Single-Item Finanzielle Schwierigkeiten ist im Kontext der frühen Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher nicht dargestellt (45).</p> <p>Funktionsskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rollenfunktion (2 Fragen) • Emotionale Funktion (4 Fragen) • Physische Funktion (5 Fragen) • Kognitive Funktion (2 Fragen) • Soziale Funktion (2 Fragen) <p>Zusätzlich bilden 2 Fragen die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese und die Funktionsskalen werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.</p> <p>Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). 2 zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1 = Sehr schlecht, bis 7 = Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte).</p> <p>Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (46) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>höhere (bessere) Gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptommiveau.</p> <p><i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen:</i></p> <p>Eine höhere Punktzahl im Allgemeinen Gesundheitszustand und in den Funktionsskalen ist mit einer Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustandes und einer Verbesserung der Lebensqualität zu interpretieren. Die Änderung im <i>Allgemeinen Gesundheitszustand und in den Funktionsskalen</i> unter der Therapie gemessen mittels EORTC QLQ-C30 ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline.</p> <p><i>Erhebungszeitpunkte</i></p> <p>Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind (jeweils vor allen anderen Prozeduren):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeitpunkt des Screenings (≤ 28 Tage vor der ersten Step-up Dosis) (nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung vor allen für den Tag der Erhebung geplanten Prozeduren) (Baseline) • An Tag 1 (-48 Stunden) eines jeden geraden Zyklus (z. B. Tag 1 von Zyklus 2, 4, 6, 8, 10, bis Zyklus 28) bis zum Eintritt einer Krankheitsprogression oder dem Behandlungsende • Zum Behandlungsende: ≤ 30 Tage (+7 Tage) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor Beginn einer neuen Therapie, je nachdem, was zuerst eintritt <p>Das Instrument EORTC QLQ-C30 wird nur in der Phase II Kohorte <i>RP2D BCMA nicht-vorththerapiert</i> sowie der Phase II Kohorte <i>RP2D BCMA vorththerapiert</i> der Studie MajesTEC-1 erhoben.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert..</p> <p><i>Analyse-Populationen</i></p> <p>Die Auswertungen erfolgen in der ITT-Population der Phase II Kohorte <i>RP2D BCMA nicht-vorththerapiert</i> sowie der Phase II Kohorte <i>RP2D BCMA vorththerapiert</i>.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Einzelstudie deskriptiv dargestellt.</p> <p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung dargestellt. Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq MCID 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 <i>Allgemeiner Gesundheitszustand und in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen</i> operationalisiert. Eine Darstellung der Verbesserung bzw. Verschlechterung um einen Schwellenwert von 15 % ist gemäß den Angaben auf der Website des G-BA (58) für den EORTC QLQ-C30 nicht erforderlich (siehe auch 4.2.5.2.2.3.1).</p> <p>Studienteilnehmer, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom SAP nicht als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Verschlechterung gewertet.</p>

Studie	Operationalisierung
	Es werden die <i>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> und die <i>Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung</i> dargestellt. <i>Datenschnitt</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 16.03.2022.
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); bzw.: beziehungsweise; EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; h: Stunde; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); ITT: Intention to treat; MCID: Minimal Clinically Important Difference; SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan); z. B.: zum Beispiel	

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

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MajesTEC-1	- ^a	nein	ja	ja	nein	- ^a
a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Endpunktebene vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet. Abkürzungen: ITT: Intention to treat						

Bei der Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie, für die gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist. Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQC30 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. In der Studie MajesTEC-1 werden patientenberichtete Instrumente gemäß Studienprotokoll ausschließlich in der Phase II der Studie erhoben. Alle Studienteilnehmer, die in der Phase II der Studie in die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* und in die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* eingeschlossen werden, gehen in die Analyse ein. Es wird demnach für die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu

entsprechen. Für die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* ist kein Zuschnitt erforderlich, da in dieser Kohorte keine Studienteilnehmer der Phase I enthalten sind. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt. Die in der Studie MajesTEC-1 erhobenen patientenberichteten Endpunkte sind im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Post hoc definierte Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Zur Beurteilung der Aussagekraft des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* werden die Rücklaufquoten des patientenberichteten Instrumentes *EORTC QLQ-C30* als sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte untersucht.

Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Studienteilnehmer. Diese Werte sind für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt für die Studie MajesTEC-1 in der Tabelle 4-80 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument *EORTC QLQ-C30* von der ITT-Population abgezogen. Diese Werte sind für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt für die Studie MajesTEC-1 ebenfalls in der Tabelle 4-80 dargestellt.

In der Population unter Behandlung beträgt zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *EORTC QLQ-C30* zu Baseline in beiden Armen über 70 % (83,2 % in der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, 97,5 % in der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert*). In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* liegt die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 14 stets oberhalb von 70 %, um dann danach ab Zyklus 16 unterhalb von 70 % zu fallen. In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* liegt die Rücklaufquote in der Population unter Behandlung bis zum Zyklus 14 stets oberhalb von 70 %, um dann danach ab Zyklus 16 unterhalb von 70 % zu fallen.

In der ITT-Population (abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer) beträgt zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *EORTC QLQ-C30* zu Baseline in beiden Armen über 80 % (88,0 % in der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, 97,5 % in der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert*). In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* liegt die Rücklaufquote in der ITT-Population bis zum Zyklus 4 stets oberhalb von 70 %, um dann danach ab Zyklus 6 unterhalb von 70 % zu

fallen. In der Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* liegt die Rücklaufquote in der ITT-Population bis zum Zyklus 2 stets oberhalb von 70 %, um dann danach ab Zyklus 4 unterhalb von 70 % zu fallen.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt ist für die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* für 90 Studienteilnehmer (72,0 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument *EORTC QLQ-C30* vorhanden, die Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* ist dieses für 29 Studienteilnehmer (72,5 %) der Fall.

Insgesamt ergibt sich eine niedrige Rücklaufquote, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* vorgenommen.

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

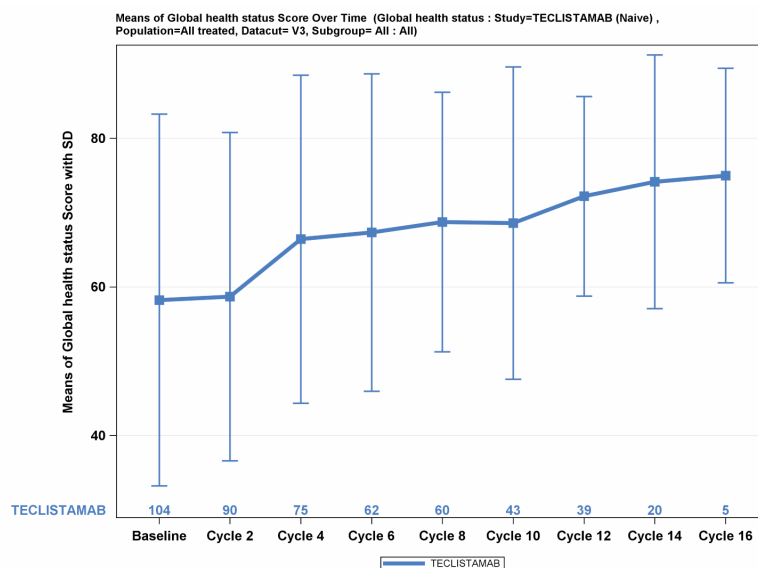
RP2D nicht-BCMA vortherapiert**EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verlaufswerte**

In der Tabelle 4-112 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-112: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	125		
Baseline	104	58,253	25,027
Zyklus 2 Tag 1	90	58,704	22,098
Zyklus 4 Tag 1	75	66,444	22,089
Zyklus 6 Tag 1	62	67,339	21,355
Zyklus 8 Tag 1	60	68,750	17,468
Zyklus 10 Tag 1	43	68,605	21,038
Zyklus 12 Tag 1	39	72,222	13,428
Zyklus 14 Tag 1	20	74,167	17,078
Zyklus 16 Tag 1	5	75,000	14,434
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)			

In der Abbildung 4-119 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-119: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand* – RP2D nicht-BCMA vortherapiert, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

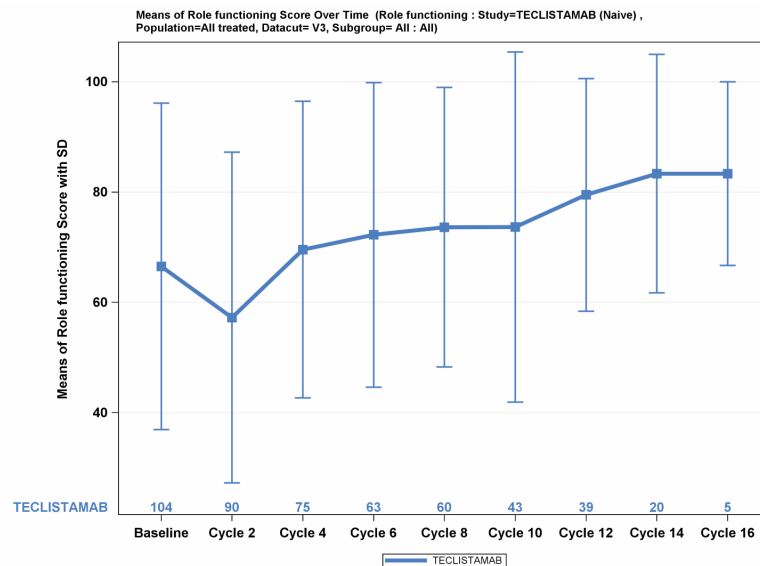
In der Tabelle 4-113 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion* – RP2D nicht-BCMA vortherapiert für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-113: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion* – RP2D nicht-BCMA vortherapiert – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Rollenfunktion</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	125		
Baseline	104	66,506	29,605
Zyklus 2 Tag 1	90	57,222	29,986
Zyklus 4 Tag 1	75	69,556	26,898
Zyklus 6 Tag 1	63	72,222	27,598
Zyklus 8 Tag 1	60	73,611	25,358
Zyklus 10 Tag 1	43	73,643	31,755
Zyklus 12 Tag 1	39	79,487	21,103
Zyklus 14 Tag 1	20	83,333	21,630

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Rollenfunktion</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Zyklus 16 Tag 1	5	83,333	16,667
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)			

In der Abbildung 4-120 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

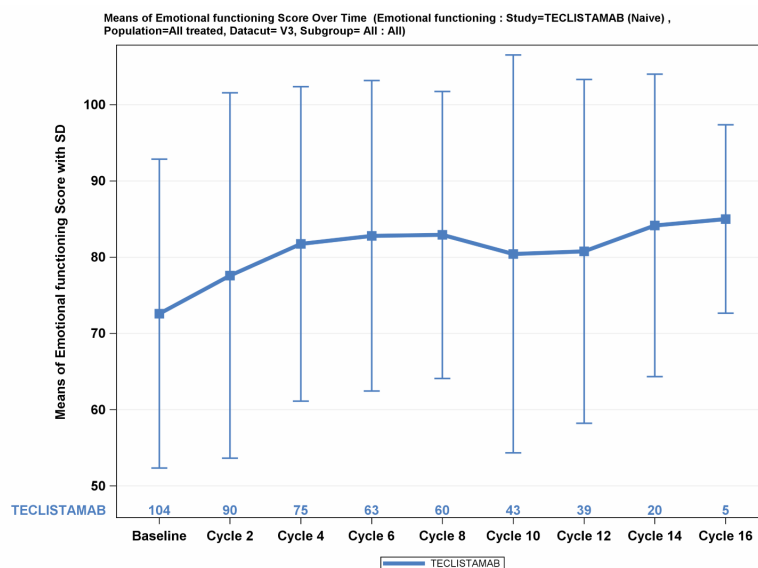
Abbildung 4-120: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-114 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-114: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	125		
Baseline	104	72,596	20,269
Zyklus 2 Tag 1	90	77,593	23,953
Zyklus 4 Tag 1	75	81,741	20,612
Zyklus 6 Tag 1	63	82,804	20,350
Zyklus 8 Tag 1	60	82,917	18,818
Zyklus 10 Tag 1	43	80,426	26,093
Zyklus 12 Tag 1	39	80,769	22,552
Zyklus 14 Tag 1	20	84,167	19,850
Zyklus 16 Tag 1	5	85,000	12,360
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)			

In der Abbildung 4-121 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-121: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-115 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

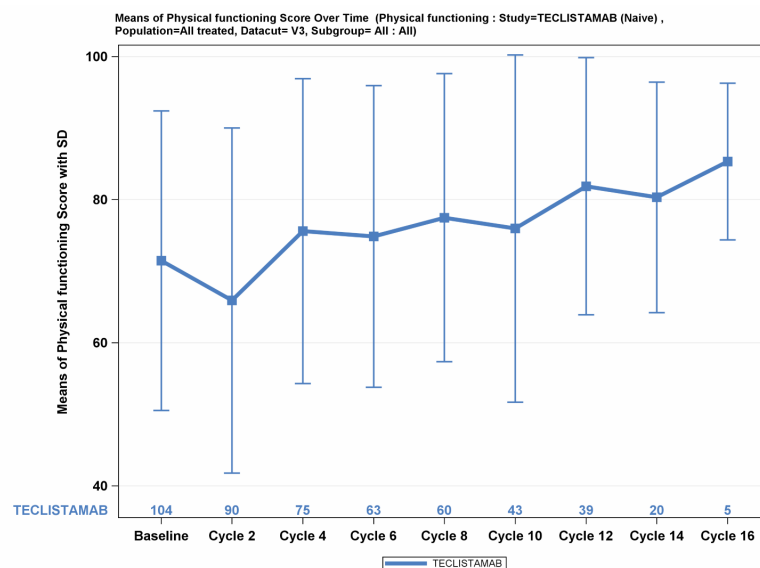
Tabelle 4-115: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Physische Funktion</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	125		
Baseline	104	71,474	20,942
Zyklus 2 Tag 1	90	65,920	24,107
Zyklus 4 Tag 1	75	75,615	21,305
Zyklus 6 Tag 1	63	74,859	21,084
Zyklus 8 Tag 1	60	77,491	20,132
Zyklus 10 Tag 1	43	75,969	24,262
Zyklus 12 Tag 1	39	81,880	17,963

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Physische Funktion</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Zyklus 14 Tag 1	20	80,333	16,110
Zyklus 16 Tag 1	5	85,333	10,954

Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

In der Abbildung 4-122 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

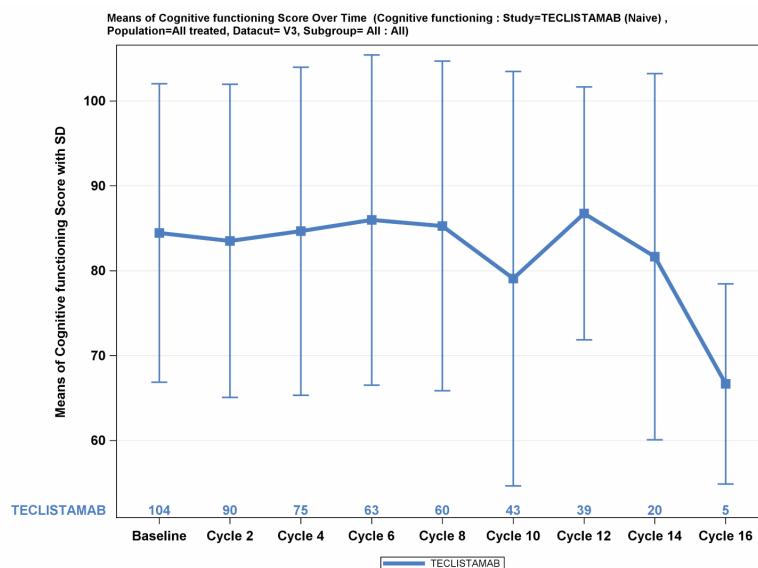
Abbildung 4-122: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-116 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-116: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	125		
Baseline	104	84,455	17,575
Zyklus 2 Tag 1	90	83,519	18,444
Zyklus 4 Tag 1	75	84,667	19,328
Zyklus 6 Tag 1	63	85,979	19,447
Zyklus 8 Tag 1	60	85,278	19,430
Zyklus 10 Tag 1	43	79,070	24,423
Zyklus 12 Tag 1	39	86,752	14,897
Zyklus 14 Tag 1	20	81,667	21,562
Zyklus 16 Tag 1	5	66,667	11,785
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)			

In der Abbildung 4-123 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-123: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-117 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

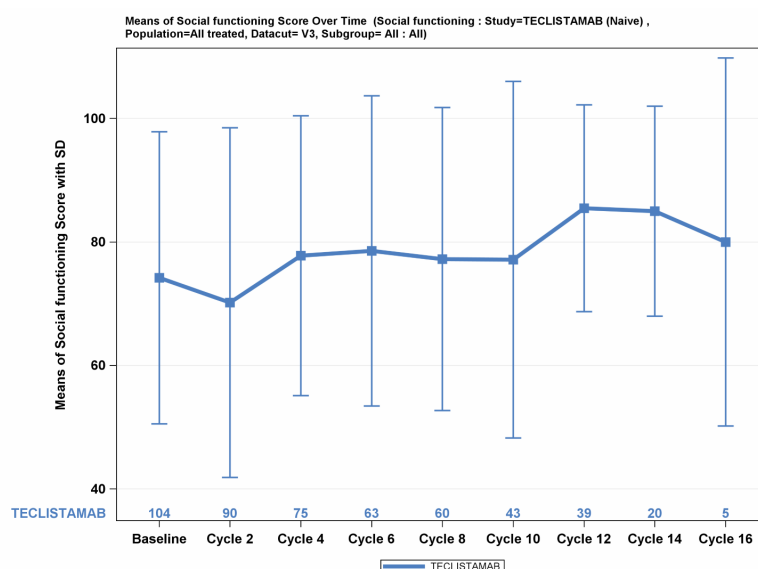
Tabelle 4-117: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Soziale Funktion</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	125		
Baseline	104	74,199	23,671
Zyklus 2 Tag 1	90	70,185	28,321
Zyklus 4 Tag 1	75	77,778	22,650
Zyklus 6 Tag 1	63	78,571	25,121
Zyklus 8 Tag 1	60	77,222	24,542
Zyklus 10 Tag 1	43	77,132	28,873
Zyklus 12 Tag 1	39	85,470	16,745

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Zyklus 14 Tag 1	20	85,000	17,014
Zyklus 16 Tag 1	5	80,000	29,814

Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

In der Abbildung 4-124 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-124: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

EORTC QLQC30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Responderanalysen**Verbesserung \geq MCID 10 Punkte**

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	43/125 (34,4%)	7,13 [3,09; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	41/125 (32,8%)	8,74 [4,89; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	49/125 (39,2%)	4,34 [3,02; 8,51]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	26/125 (20,8%)	NA [NA; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	29/125 (23,2%)	NA [7,10; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	40/125 (32,0%)	12,19 [3,06; NA]
Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	30/125 (24,0%)	NA [11,76; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	29/125 (23,2%)	16,30 [10,81; 16,30]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	27/125 (21,6%)	14,72 [13,31; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	21/125 (16,8%)	NA [12,85; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	18/125 (14,4%)	NA [NA; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	24/125 (19,2%)	14,42 [12,32; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 43 Ereignisse (34,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,13 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 41 Ereignisse (32,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,74 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 49 Ereignisse (39,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,34 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 26 Ereignisse (20,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 29 Ereignisse (23,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 40 Ereignisse (32,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 12,19 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 30 Ereignisse (24,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 29 Ereignisse (23,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 16,30 Monate.

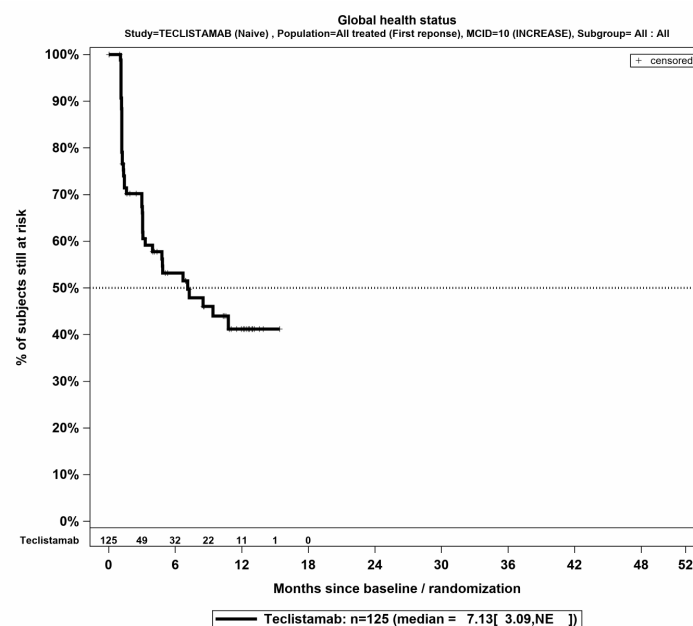
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 27 Ereignisse (21,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,72 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (16,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (14,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (19,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,42 Monate.

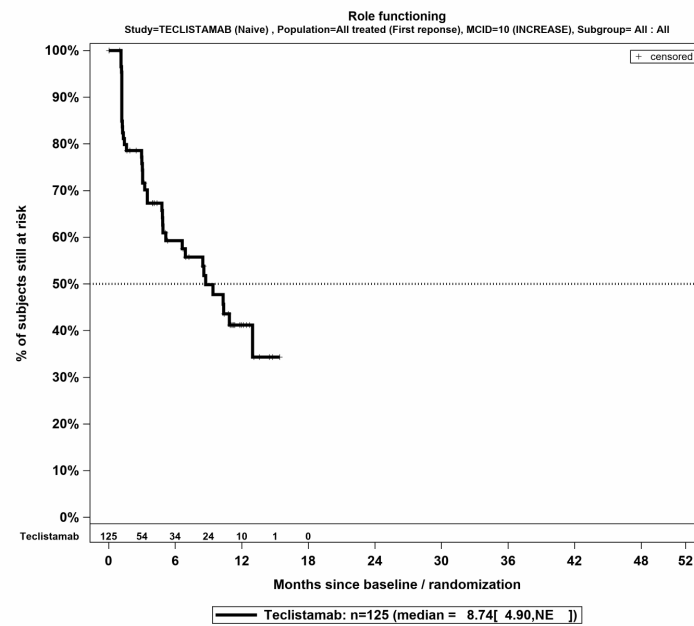
In Abbildung 4-125, Abbildung 4-126, Abbildung 4-127, Abbildung 4-128, Abbildung 4-129, Abbildung 4-130, Abbildung 4-131, Abbildung 4-132, Abbildung 4-133, Abbildung 4-134, Abbildung 4-135 und Abbildung 4-136 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

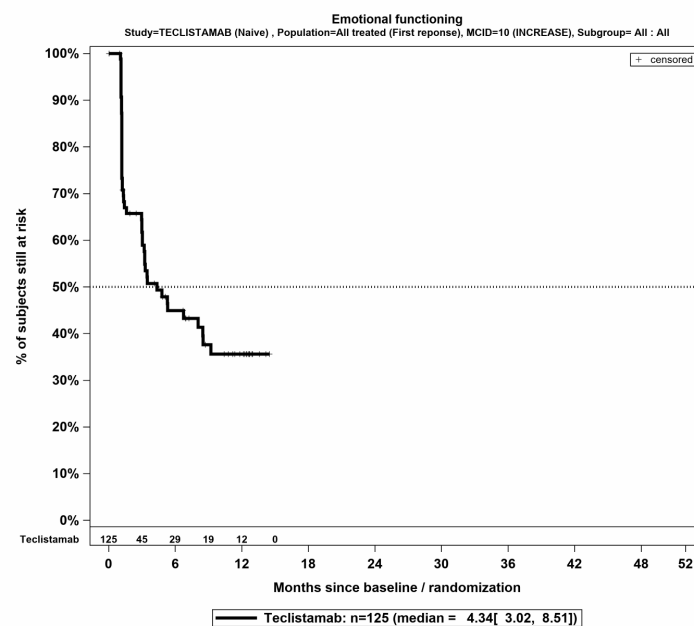
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

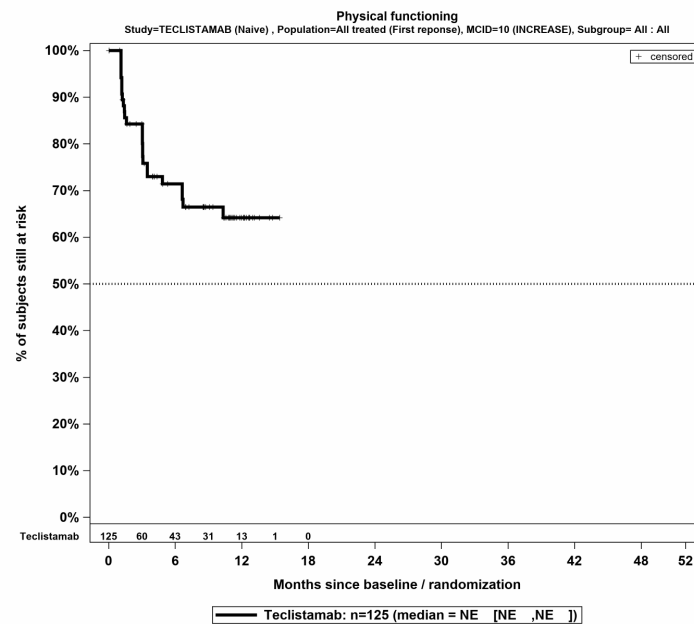
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

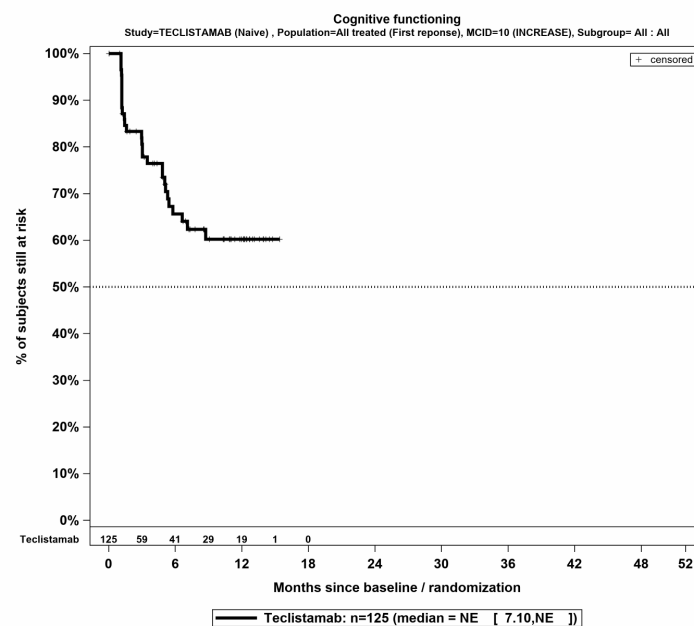
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

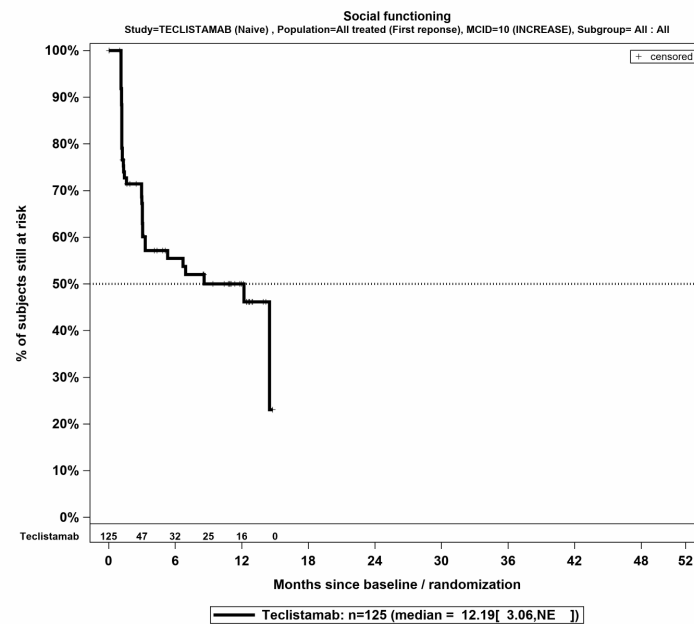
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthera­piert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

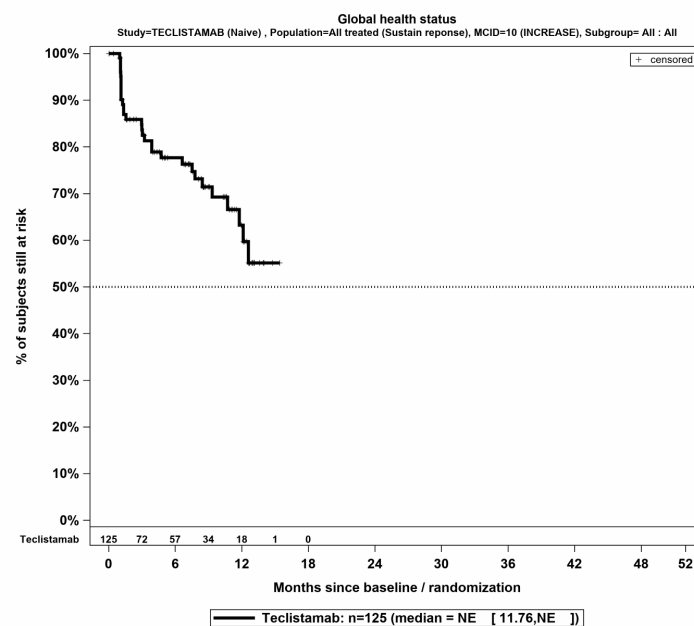
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthera­piert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

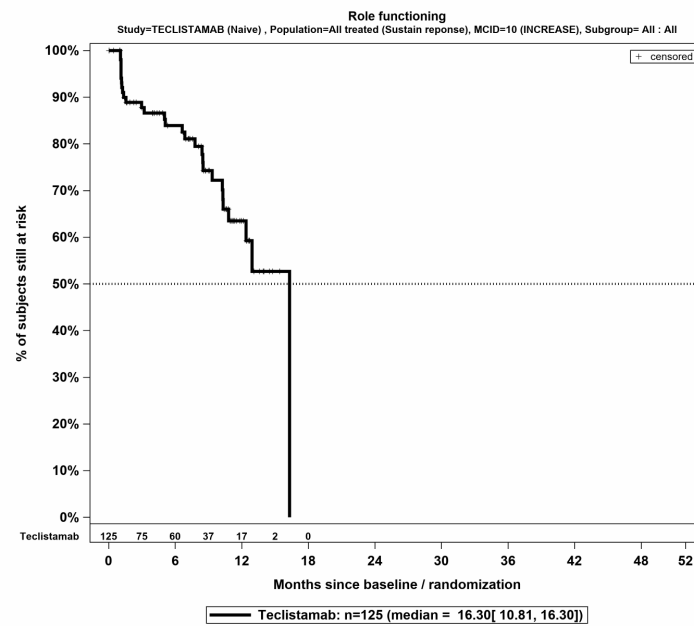
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthera­piert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

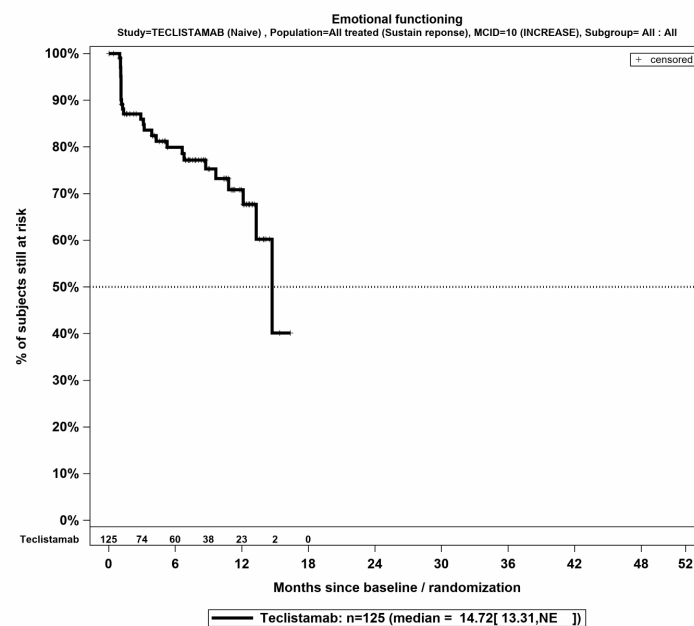
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthera­piert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

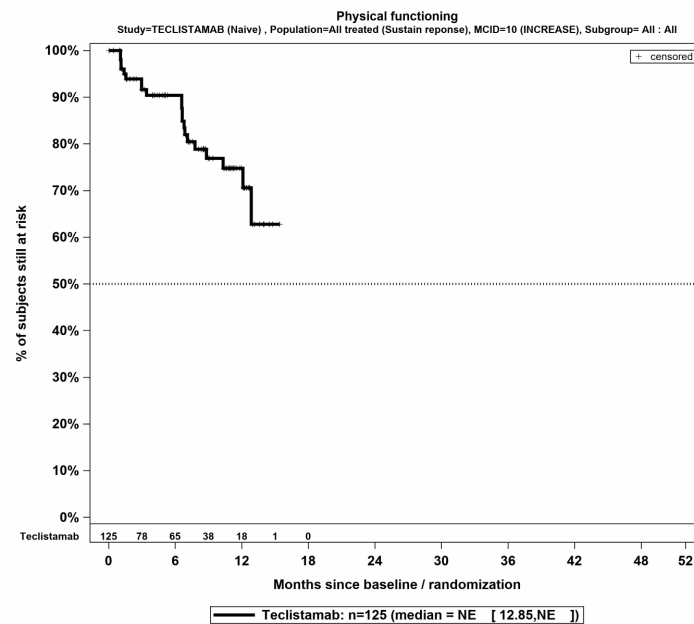
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

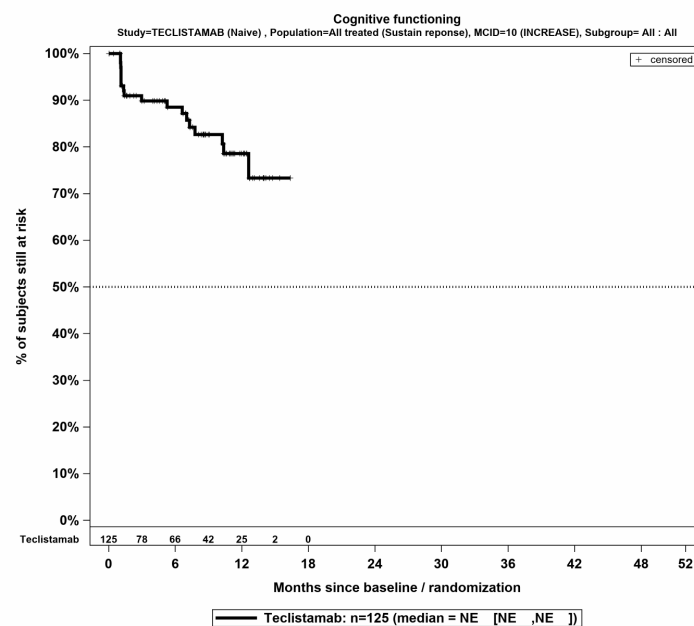
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

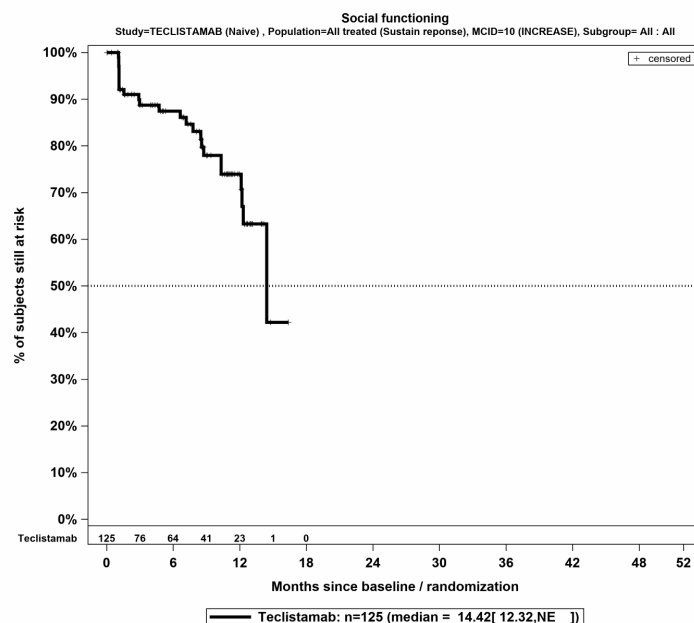
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vorthherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	46/125 (36,8%)	7,20 [2,99; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	55/125 (44,0%)	2,86 [1,41; 5,78]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	28/125 (22,4%)	13,93 [12,16; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	53/125 (42,4%)	5,09 [2,99; 10,58]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	43/125 (34,4%)	8,71 [3,45; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	53/125 (42,4%)	4,86 [2,79; 8,74]
Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	26/125 (20,8%)	NA [NA; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	33/125 (26,4%)	15,34 [13,86; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	16/125 (12,8%)	NA [13,86; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	28/125 (22,4%)	NA [13,86; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	28/125 (22,4%)	14,09 [12,91; 16,30]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	31/125 (24,8%)	13,86 [13,01; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 46 Ereignisse (36,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,20 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 55 Ereignisse (44,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,86 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 28 Ereignisse (22,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 13,93 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 28 Ereignisse (22,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 13,93 Monate.

vorththerapiert im Behandlungsarm 53 Ereignisse (42,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,09 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 43 Ereignisse (34,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,71 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 53 Ereignisse (42,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,86 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 26 Ereignisse (20,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 33 Ereignisse (26,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 15,34 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 16 Ereignisse (12,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

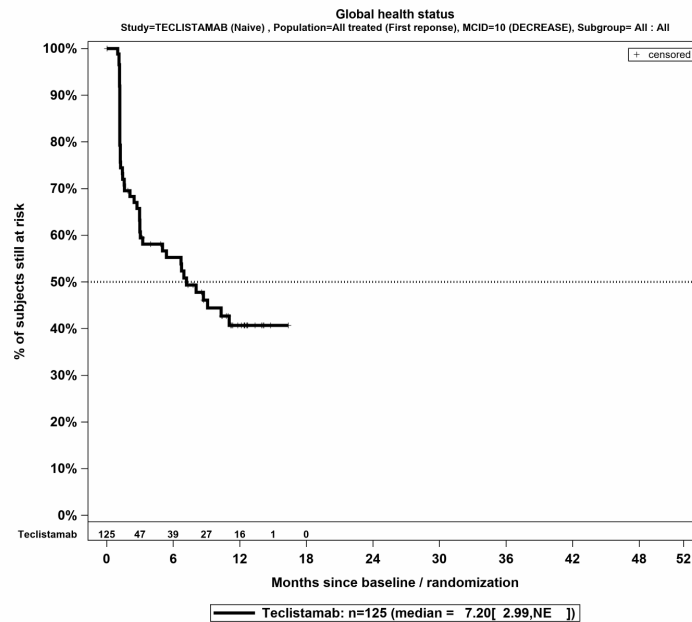
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 28 Ereignisse (22,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 28 Ereignisse (22,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,09 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 31 Ereignisse (24,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 13,86 Monate.

In Abbildung 4-137, Abbildung 4-138, Abbildung 4-139, Abbildung 4-140, Abbildung 4-141, Abbildung 4-142, Abbildung 4-143, Abbildung 4-144, Abbildung 4-145, Abbildung 4-146, Abbildung 4-147 und Abbildung 4-148 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte

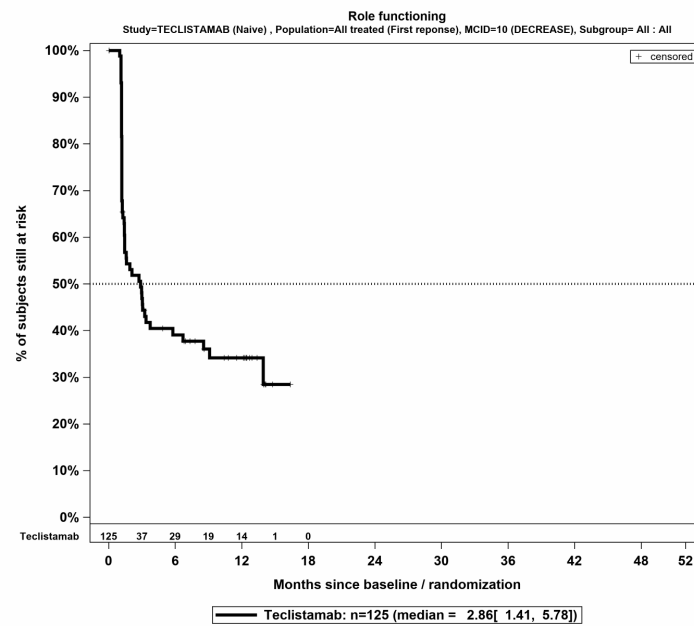
EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

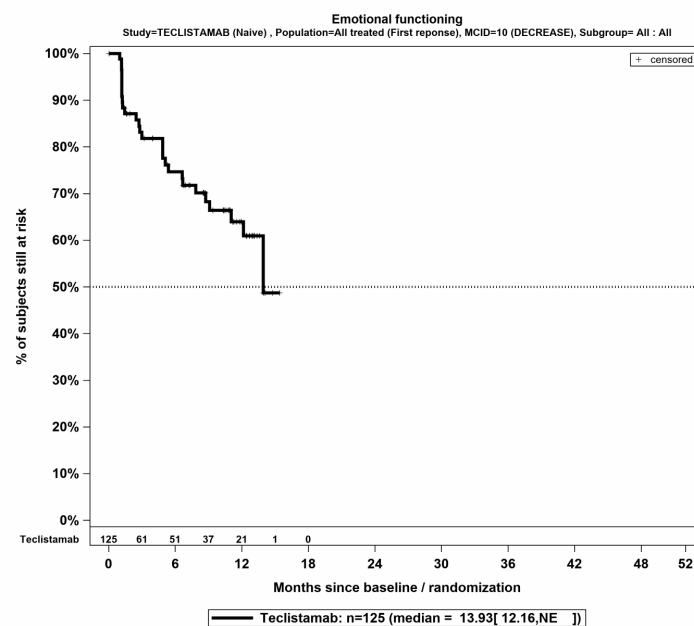
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

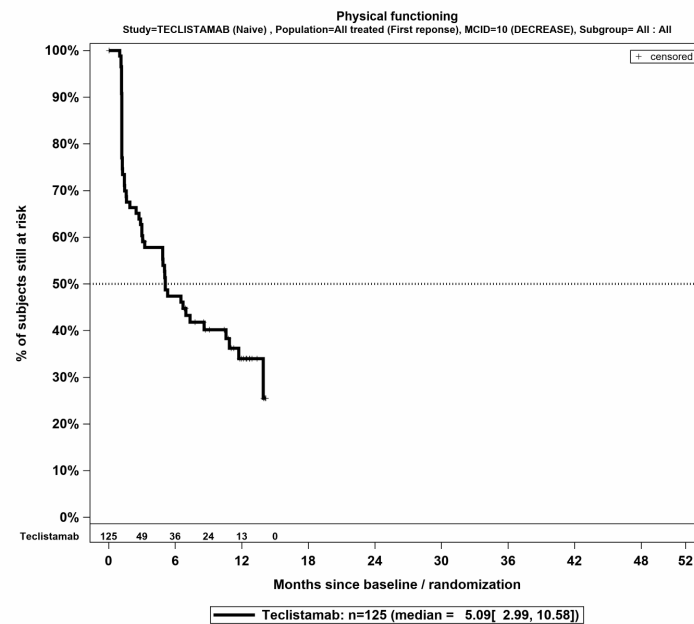
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

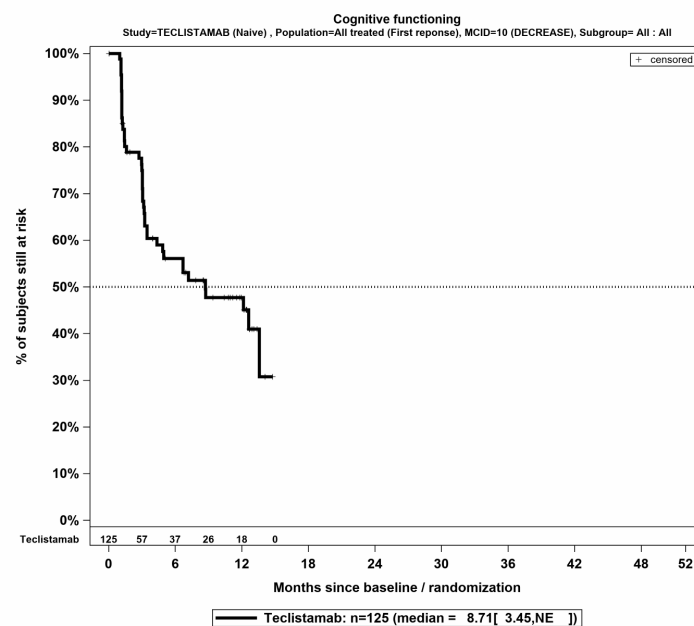
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

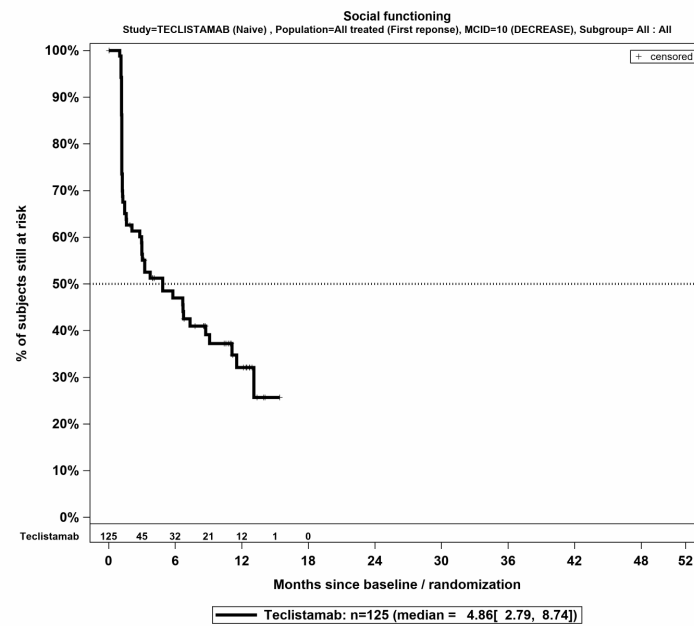
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

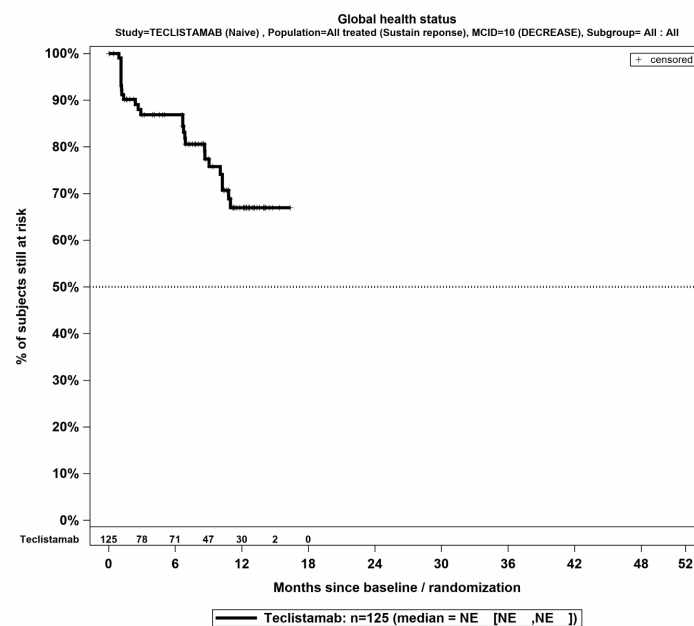
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

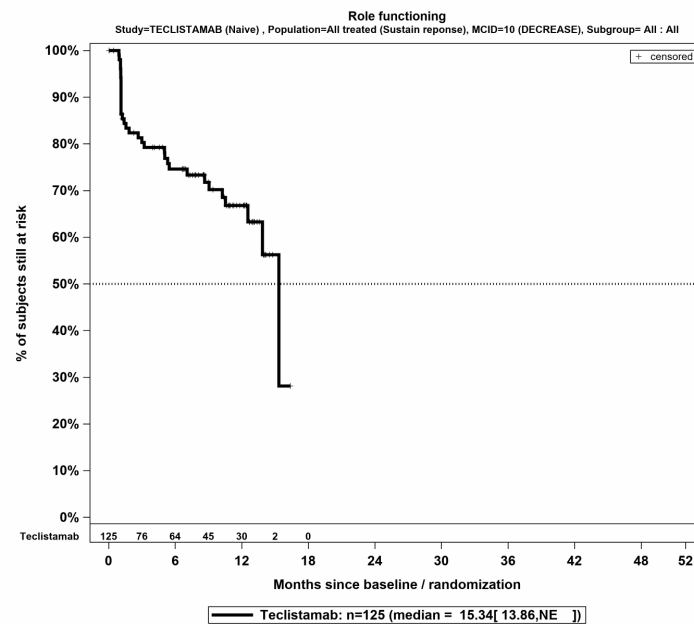
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

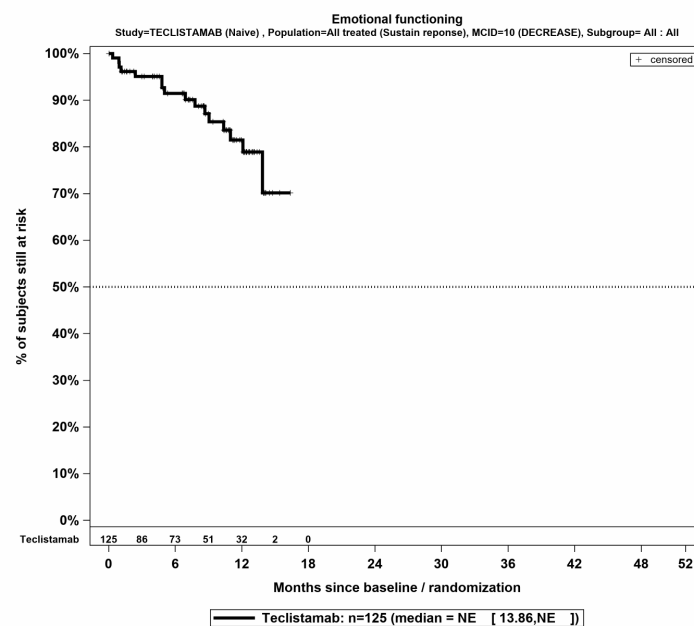
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



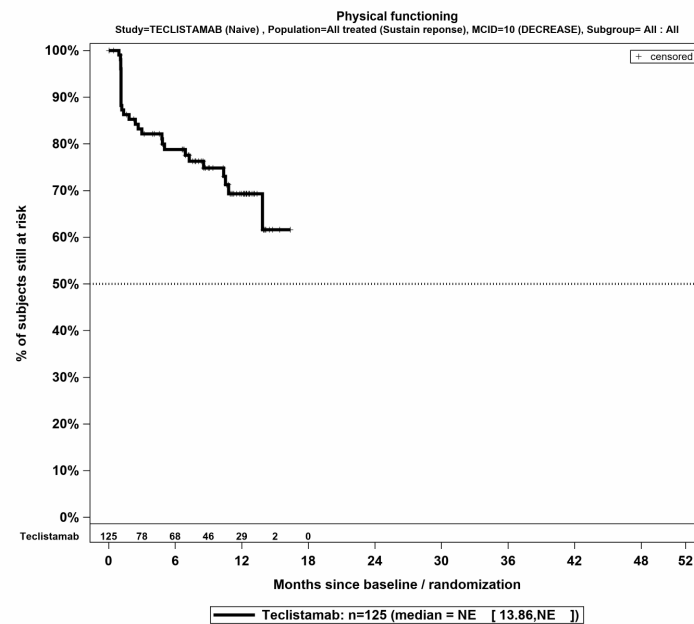
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

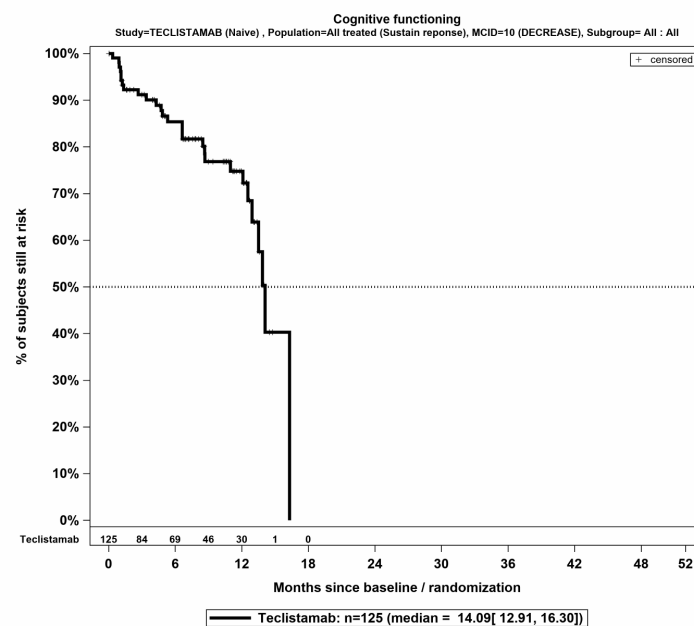
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

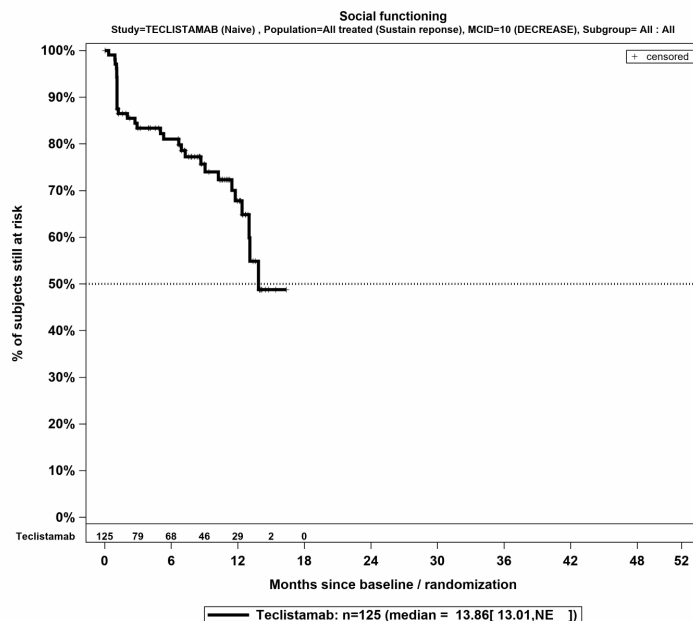
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

RP2D BCMA vortherapiert

EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen – Verlaufswerte

In der Tabelle 4-120 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

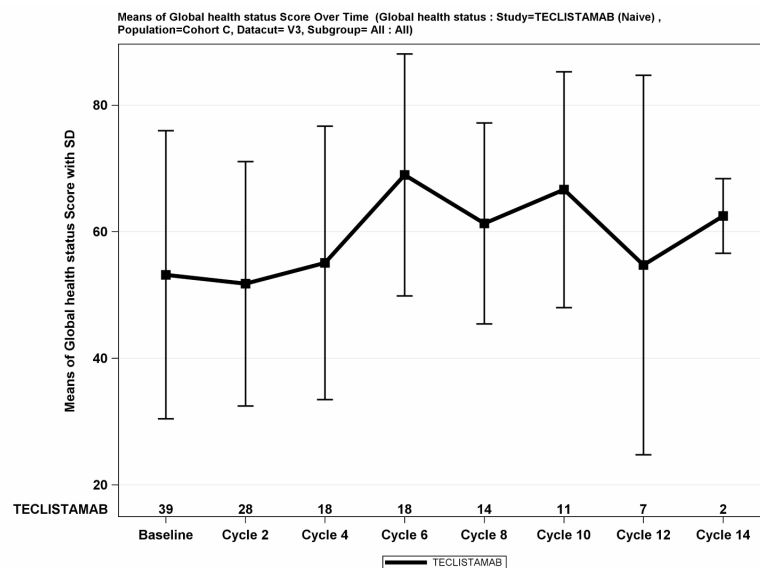
Tabelle 4-120: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	40		
Baseline	39	53,205	22,751
Zyklus 2 Tag 1	28	51,786	19,293
Zyklus 4 Tag 1	18	55,093	21,606

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Zyklus 6 Tag 1	18	68,981	19,133
Zyklus 8 Tag 1	14	61,310	15,881
Zyklus 10 Tag 1	11	66,667	18,634
Zyklus 12 Tag 1	7	54,762	29,991
Zyklus 14 Tag 1	2	62,500	5,893

Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30;
 RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

In der Abbildung 4-149 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

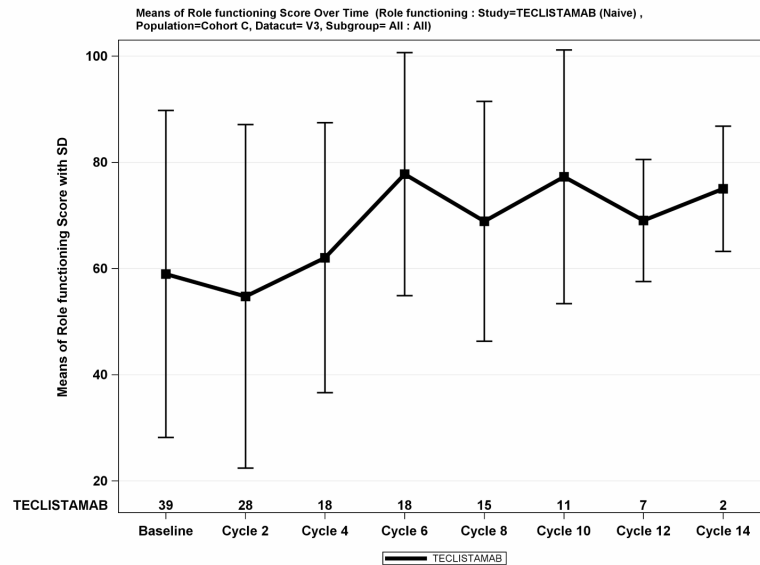
Abbildung 4-149: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-121 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-121: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	40		
Baseline	39	58,974	30,790
Zyklus 2 Tag 1	28	54,762	32,349
Zyklus 4 Tag 1	18	62,037	25,441
Zyklus 6 Tag 1	18	77,778	22,866
Zyklus 8 Tag 1	15	68,889	22,596
Zyklus 10 Tag 1	11	77,273	23,889
Zyklus 12 Tag 1	7	69,048	11,501
Zyklus 14 Tag 1	2	75,000	11,785
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)			

In der Abbildung 4-150 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

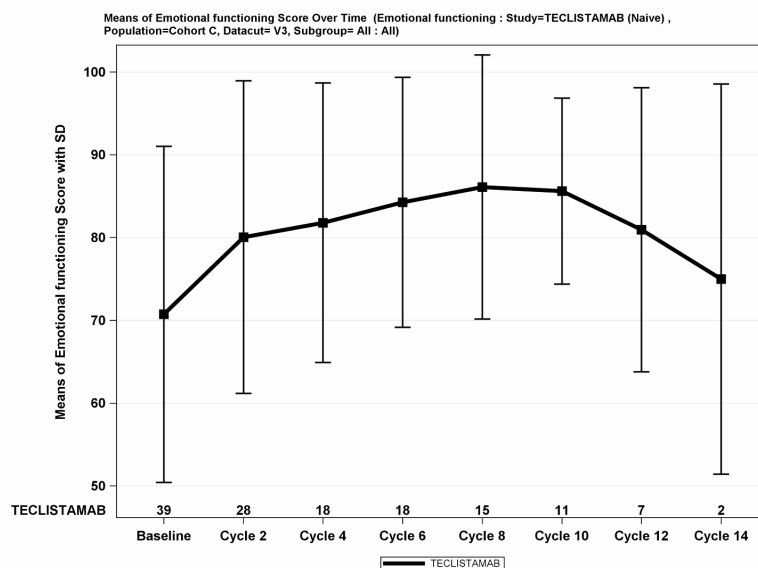
Abbildung 4-150: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-122 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-122: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	40		
Baseline	39	70,726	20,311
Zyklus 2 Tag 1	28	80,060	18,886
Zyklus 4 Tag 1	18	81,790	16,889
Zyklus 6 Tag 1	18	84,259	15,095
Zyklus 8 Tag 1	15	86,111	15,957
Zyklus 10 Tag 1	11	85,606	11,237
Zyklus 12 Tag 1	7	80,952	17,156
Zyklus 14 Tag 1	2	75,000	23,570
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)			

In der Abbildung 4-151 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-151: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

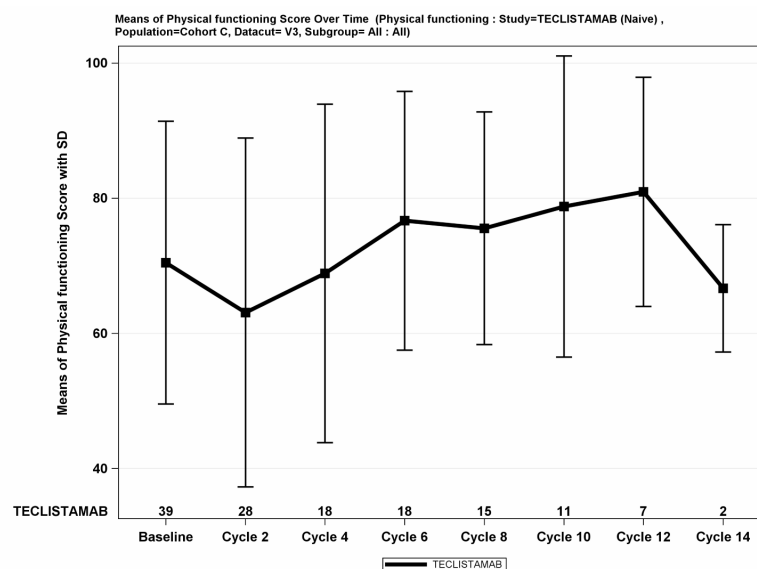
In der Tabelle 4-123 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-123: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Physische Funktion</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	40		
Baseline	39	70,470	20,911
Zyklus 2 Tag 1	28	63,095	25,819
Zyklus 4 Tag 1	18	68,889	25,049
Zyklus 6 Tag 1	18	76,667	19,166
Zyklus 8 Tag 1	15	75,556	17,213
Zyklus 10 Tag 1	11	78,788	22,275
Zyklus 12 Tag 1	7	80,952	16,966
Zyklus 14 Tag 1	2	66,667	9,428

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Physische Funktion</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)			

In der Abbildung 4-152 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

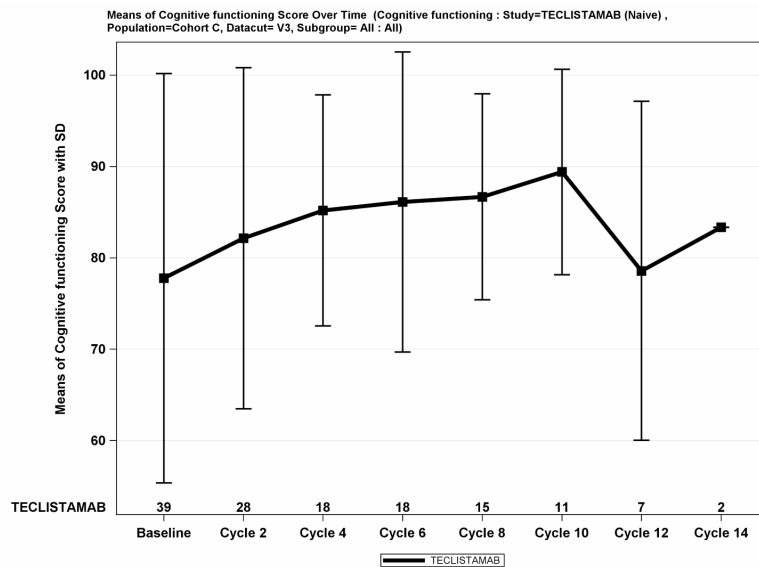
Abbildung 4-152: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

In der Tabelle 4-124 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-124: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	40		
Baseline	39	77,778	22,404
Zyklus 2 Tag 1	28	82,143	18,663
Zyklus 4 Tag 1	18	85,185	12,640
Zyklus 6 Tag 1	18	86,111	16,420
Zyklus 8 Tag 1	15	86,667	11,269
Zyklus 10 Tag 1	11	89,394	11,237
Zyklus 12 Tag 1	7	78,571	18,545
Zyklus 14 Tag 1	2	83,333	0,000
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SD: Standardabweichung (Standard Deviation). Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)			

In der Abbildung 4-153 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-153: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – RP2D BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

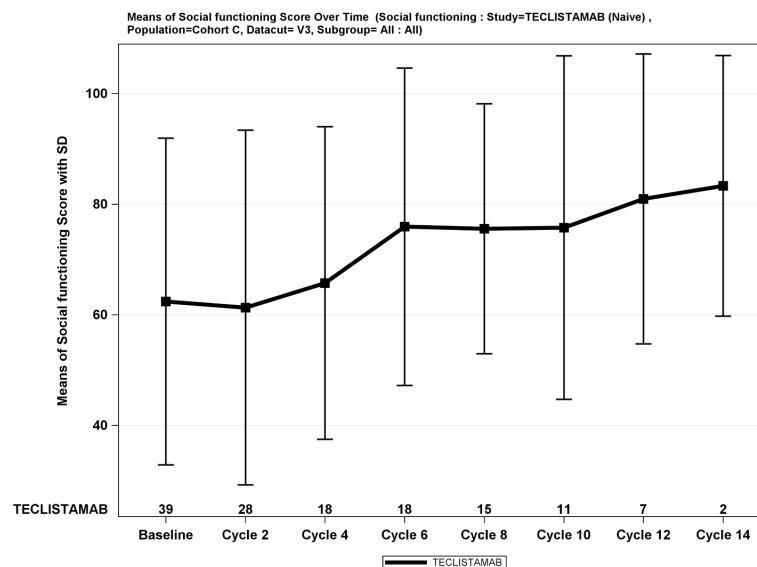
In der Tabelle 4-125 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – RP2D BCMA vorththerapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-125: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – RP2D BCMA vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorththerapiert			
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Soziale Funktion</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Datenschnitt: 16.03.2022			
ITT-Population	40		
Baseline	39	62,393	29,548
Zyklus 2 Tag 1	28	61,310	32,092
Zyklus 4 Tag 1	18	65,741	28,280
Zyklus 6 Tag 1	18	75,926	28,710
Zyklus 8 Tag 1	15	75,556	22,596
Zyklus 10 Tag 1	11	75,758	31,059
Zyklus 12 Tag 1	7	80,952	26,227
Zyklus 14 Tag 1	2	83,333	23,570

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorthapiert			
<i>EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion</i>	Teclistamab		
	N	Mittelwert	SD
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); ITT: Intention to treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)			

In der Abbildung 4-154 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – RP2D BCMA vorthapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-154: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – RP2D BCMA vorthapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

EORTC QLQC30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Responderanalysen**Verbesserung \geq MCID 10 Punkte**

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95%-KI] Monate b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	13/40 (32,5%)	7,00 [3,02; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	15/40 (37,5%)	4,93 [3,06; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	14/40 (35,0%)	6,90 [1,25; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	8/40 (20,0%)	NA [5,06; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	12/40 (30,0%)	7,00 [1,25; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	16/40 (40,0%)	4,83 [1,25; NA]
Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	8/40 (20,0%)	NA [6,93; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	9/40 (22,5%)	NA [4,86; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	10/40 (25,0%)	NA [6,83; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	4/40 (10,0%)	NA [NA; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	10/40 (25,0%)	10,61 [10,61; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte	13/40 (32,5%)	6,93 [2,96; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II- Dosierung (Recommended Phase 2 Dose) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (32,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,00 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (37,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,93 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (35,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,90 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (20,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (30,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,00 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 16 Ereignisse (40,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,83 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (20,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (22,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

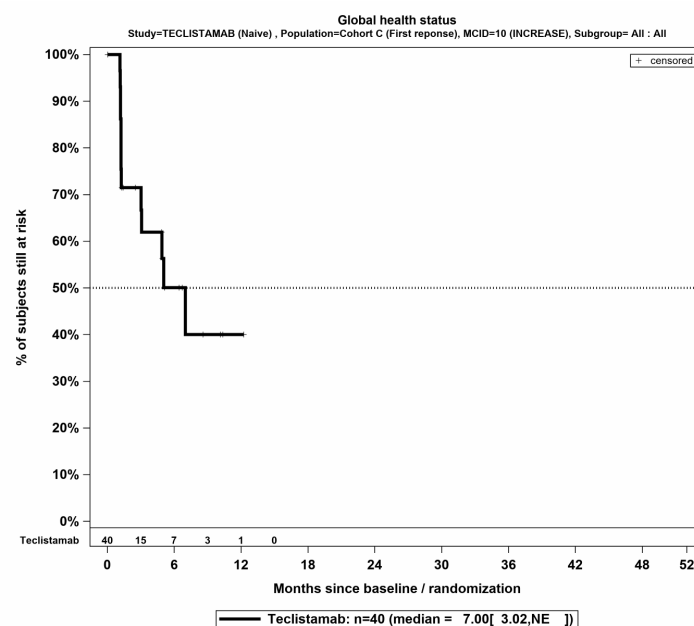
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (25,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (10,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (25,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,61 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (32,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,93 Monate.

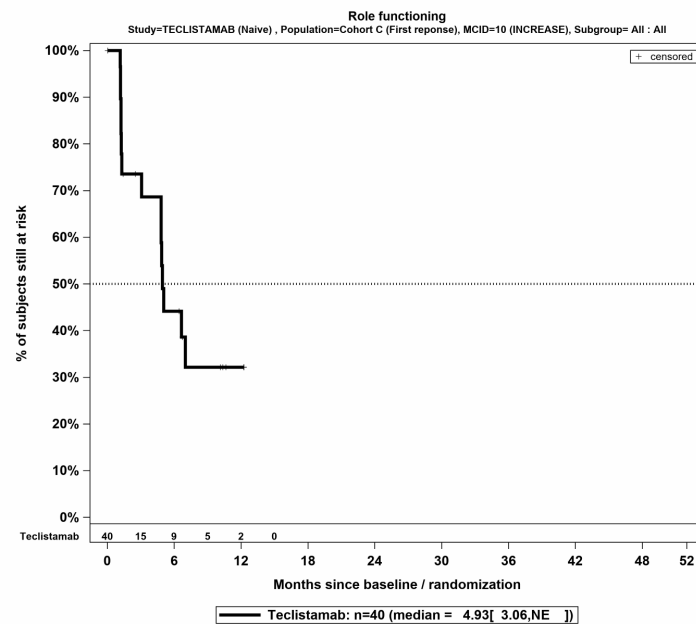
In Abbildung 4-155, Abbildung 4-156, Abbildung 4-157, Abbildung 4-158, Abbildung 4-159, Abbildung 4-160, Abbildung 4-161, Abbildung 4-162, Abbildung 4-163, Abbildung 4-164, Abbildung 4-165 und Abbildung 4-166 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

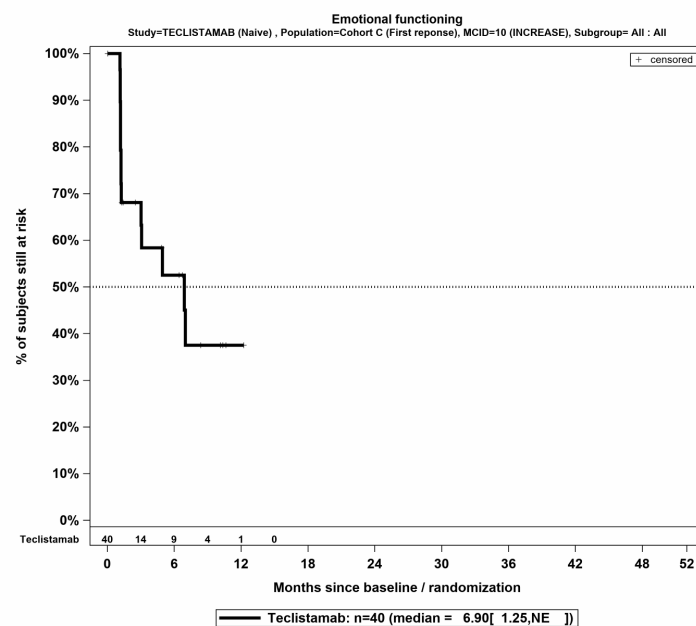
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

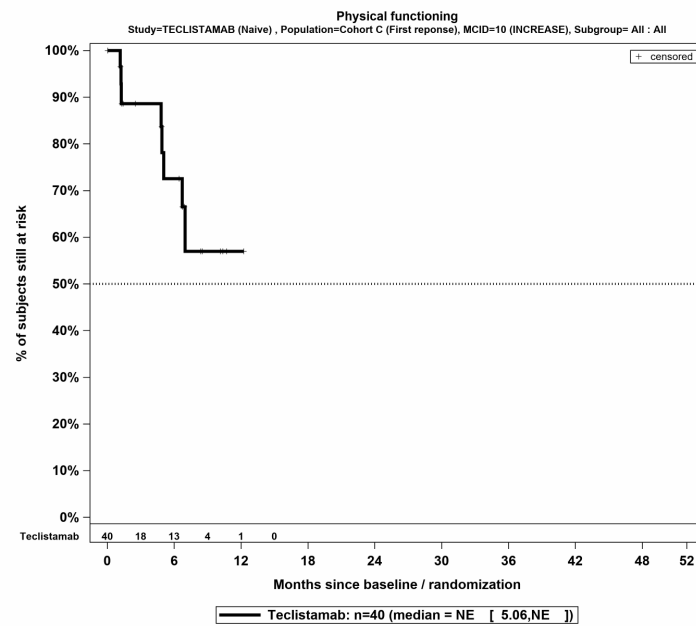
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

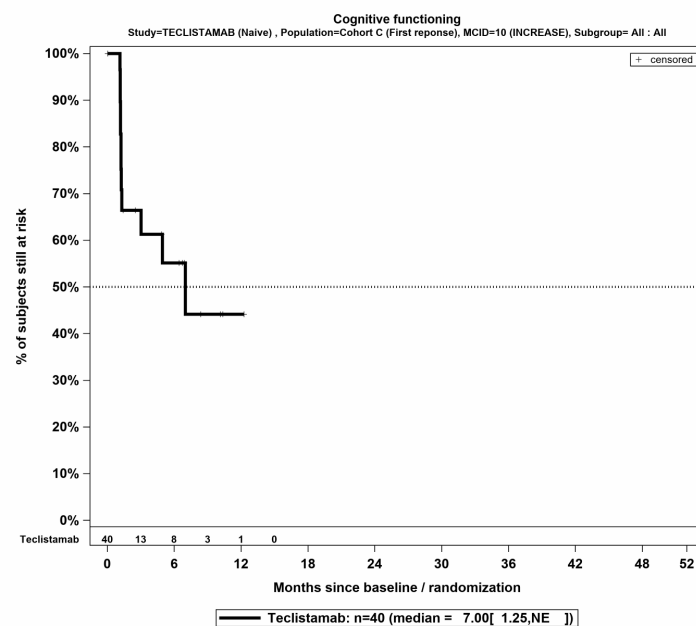
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



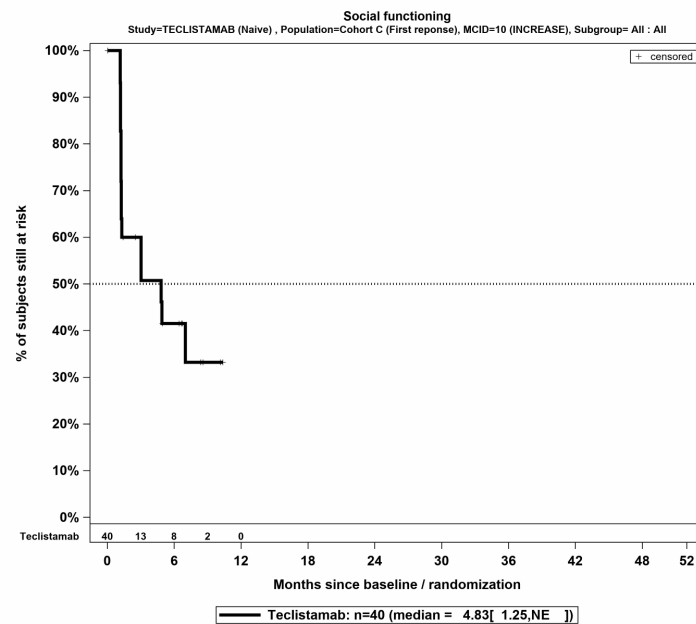
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthera­piert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

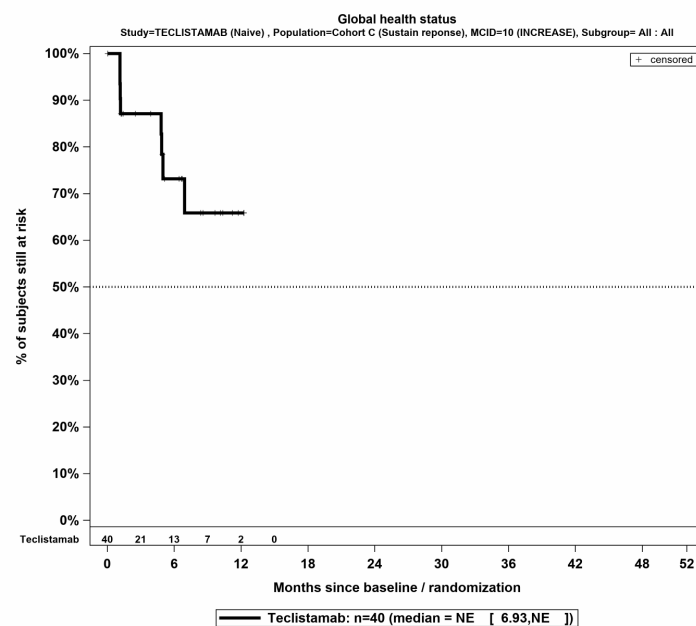
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthera­piert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

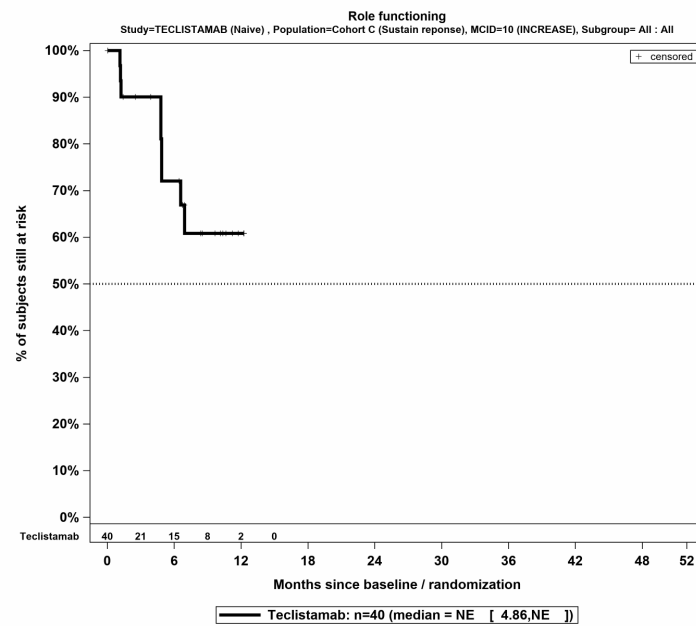
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

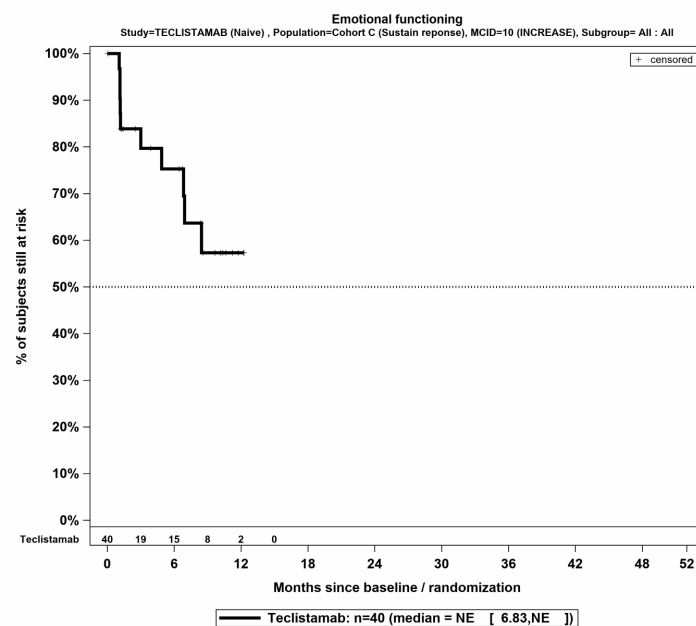
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

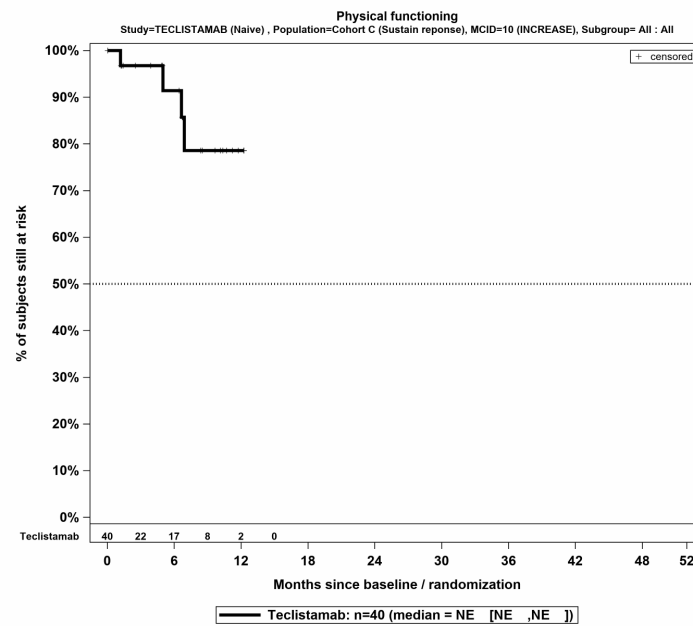
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

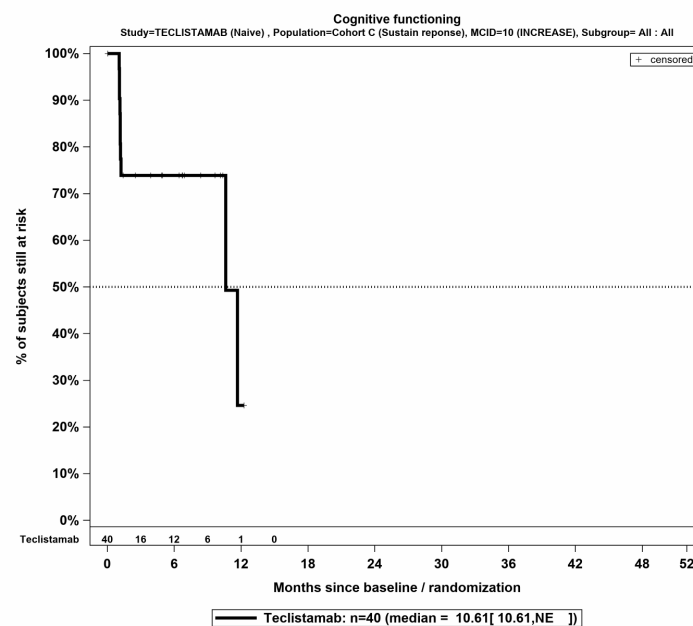
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



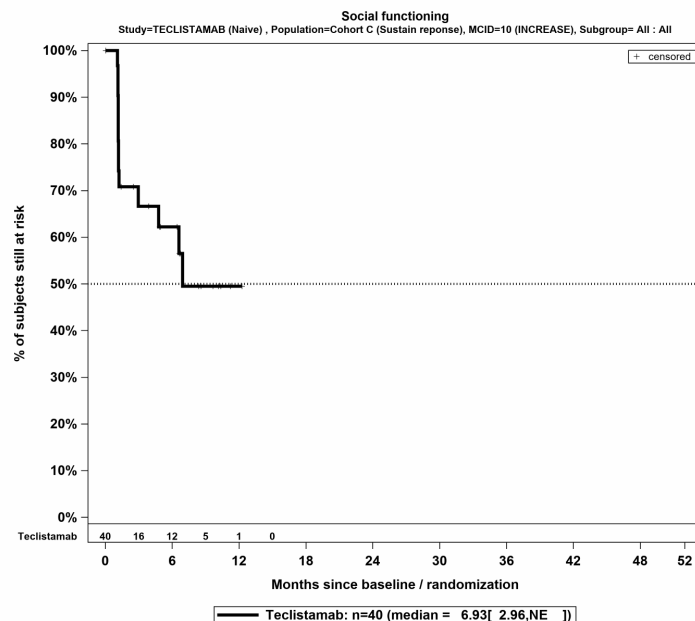
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthera­piert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthera­piert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Morbidität – *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	14/40 (35,0%)	8,38 [1,35; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	17/40 (42,5%)	4,86 [1,35; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	7/40 (17,5%)	NA [8,51; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	19/40 (47,5%)	3,06 [1,25; 6,44]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorthherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	9/40 (22,5%)	NA [8,38; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	15/40 (37,5%)	4,83 [1,22; NA]
Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	7/40 (17,5%)	NA [10,32; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	14/40 (35,0%)	10,58 [5,06; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	5/40 (12,5%)	NA [10,09; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	15/40 (37,5%)	8,44 [4,80; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	7/40 (17,5%)	NA [12,19; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte	10/40 (25,0%)	NA [6,37; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population		
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode		
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose)		
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (35,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,38 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 17 Ereignisse (42,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,86 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (17,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (47,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,06 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (22,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (37,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,83 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (17,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (35,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,58 Monate.

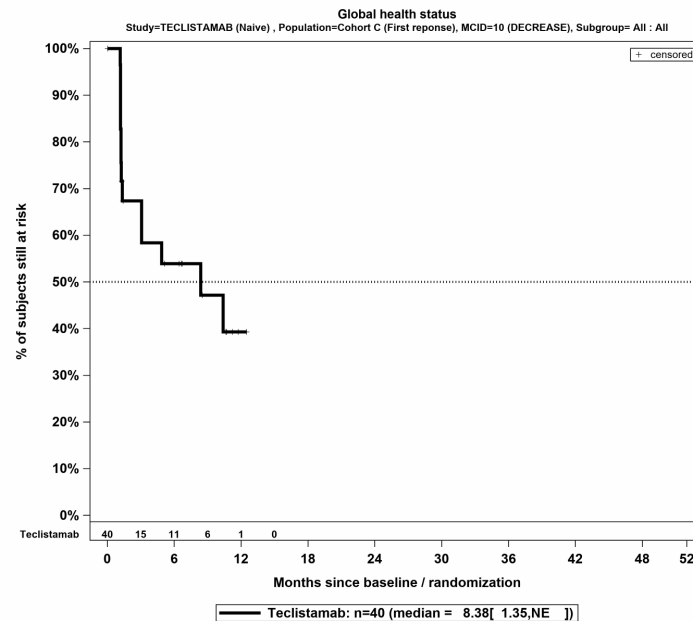
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (12,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (37,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,44 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (17,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

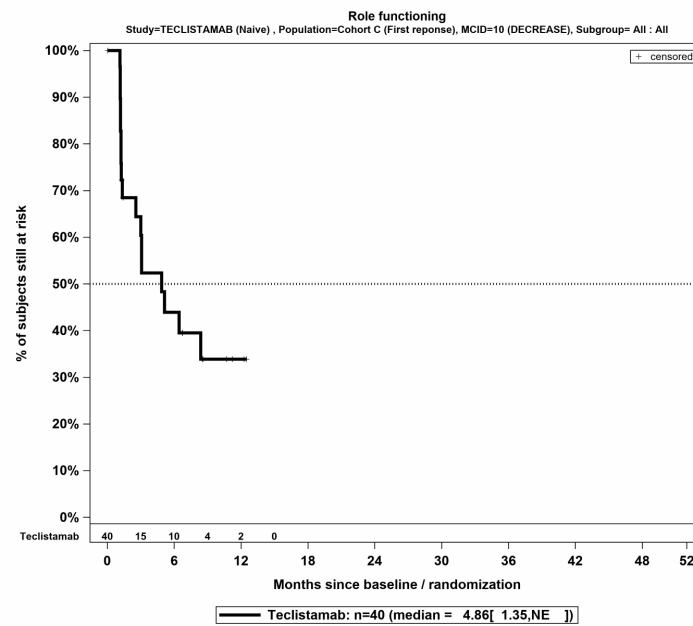
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (25,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

In Abbildung 4-167, Abbildung 4-168, Abbildung 4-169, Abbildung 4-170, Abbildung 4-171, Abbildung 4-172, Abbildung 4-173, Abbildung 4-174, Abbildung 4-175, Abbildung 4-176, Abbildung 4-177 und Abbildung 4-178 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



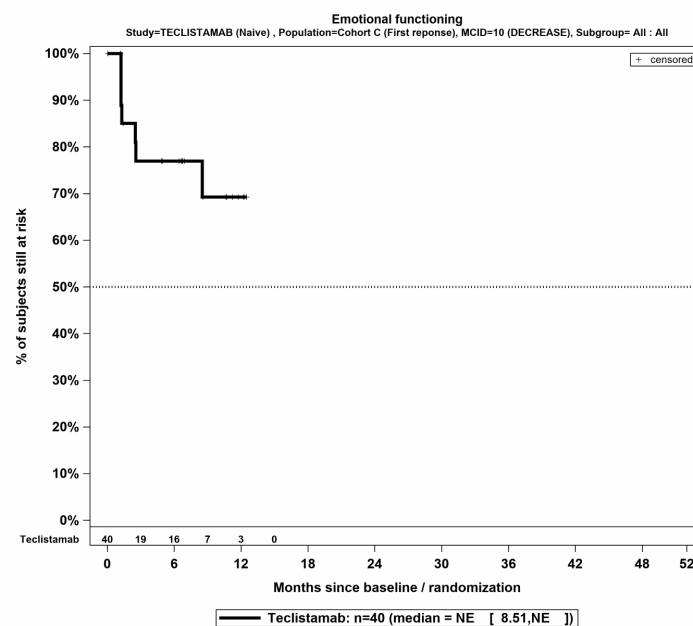
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



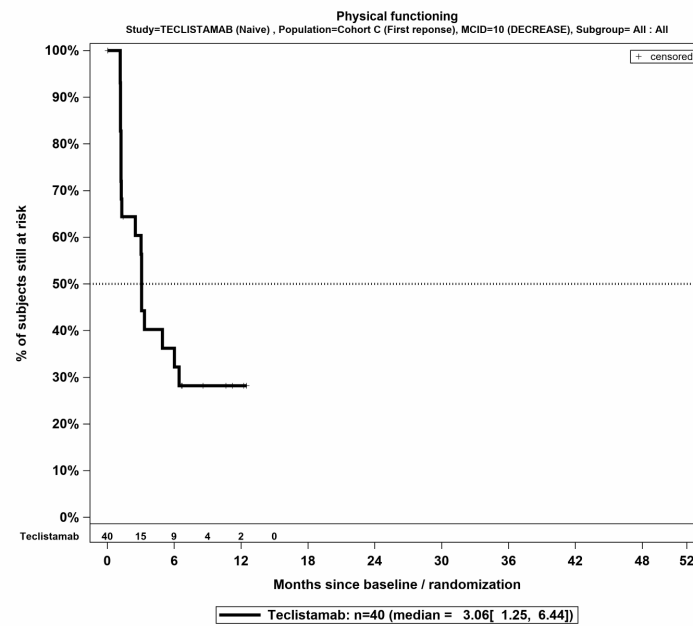
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthera*piert, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

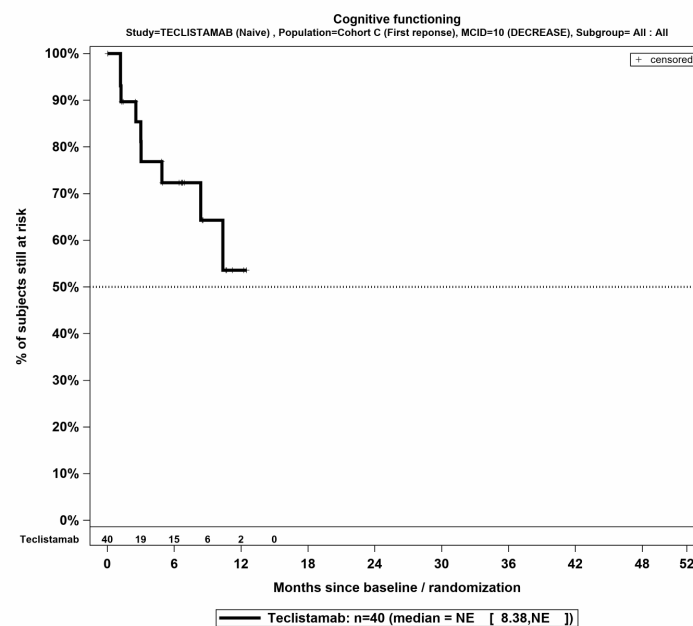
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthera*piert, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

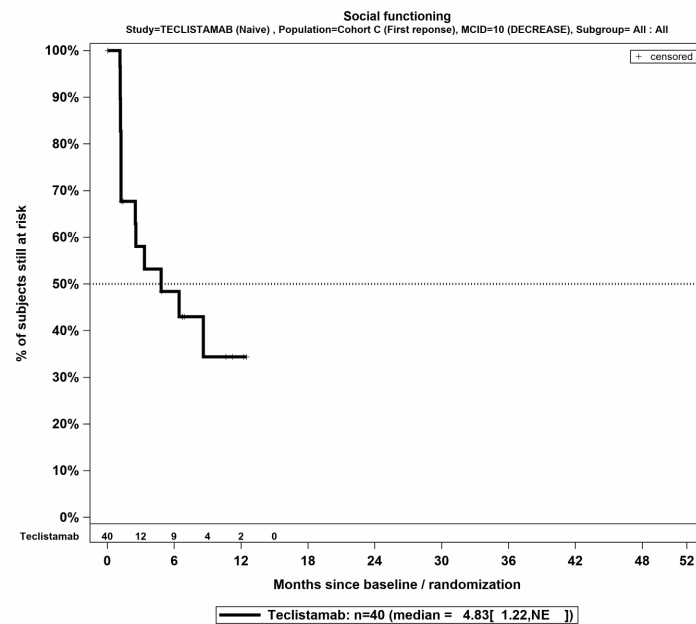
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthesapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

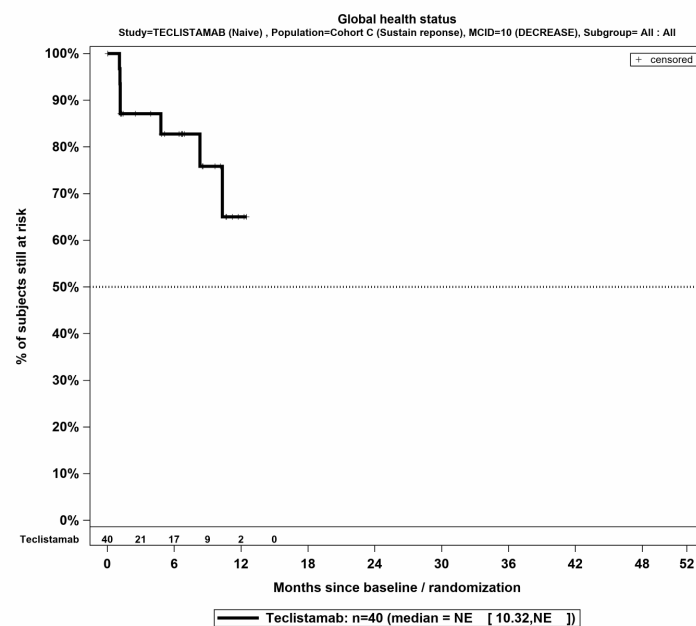
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthesapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

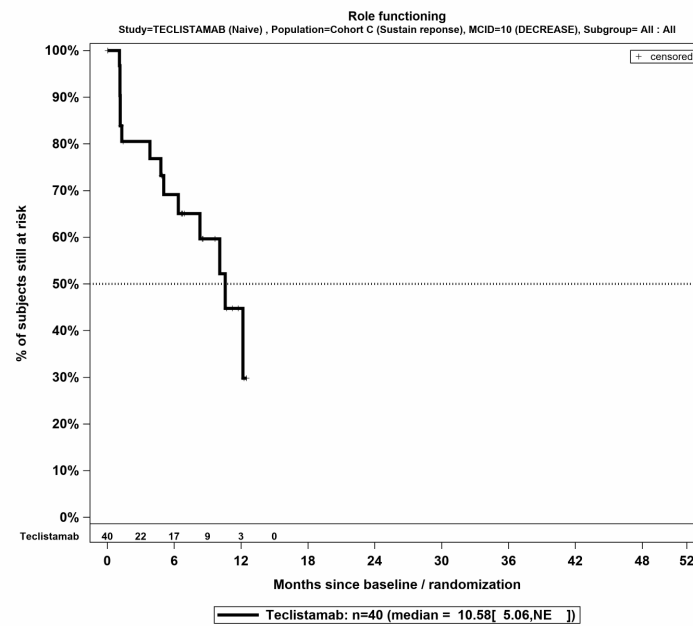
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthesapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

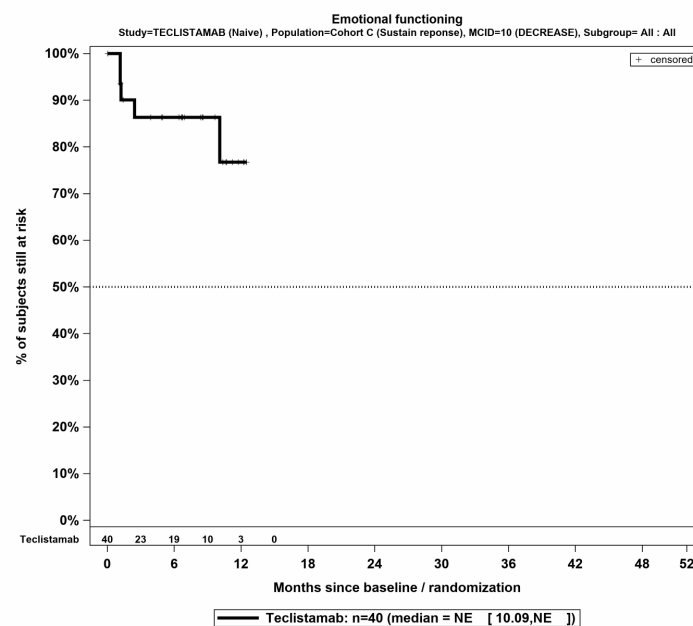
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthesapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



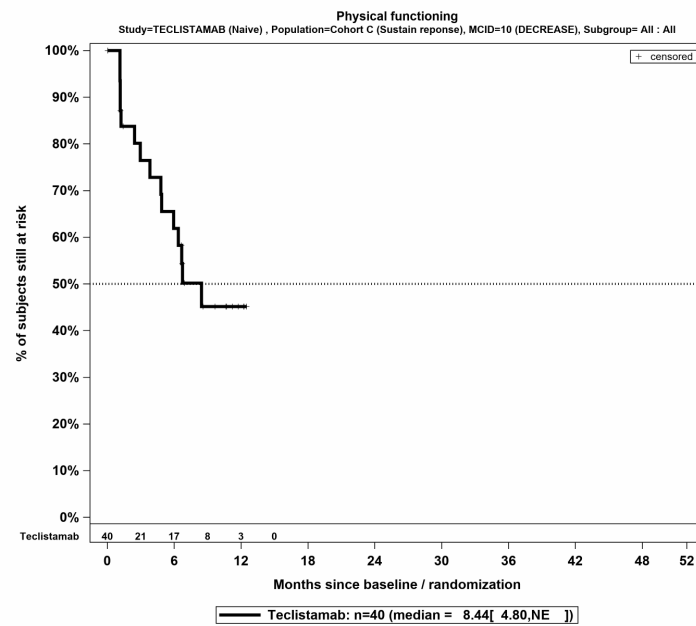
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthera­piert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

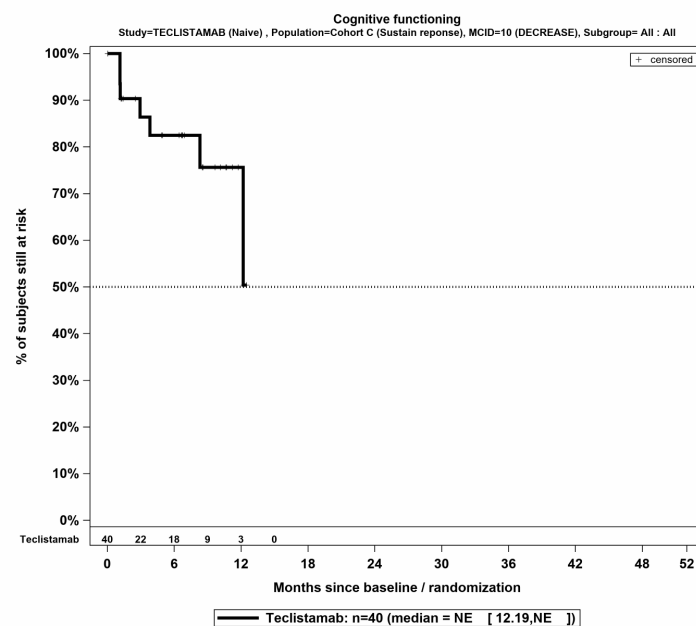
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthera­piert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

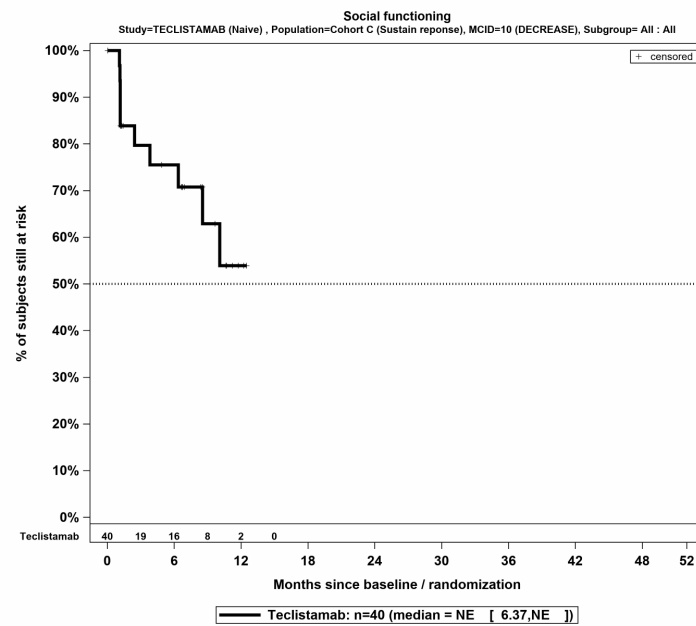
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortheraipiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortheraipiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vorthesapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.4 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-128: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
MajesTEC-1	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>Alle Unerwünschten Ereignisse (UE), ob schwerwiegend oder nicht-schwerwiegend, werden von dem Zeitpunkt der unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung bis 100 Tage (für Phase I) bzw. 30 Tage (für Phase II) nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was zuerst eintritt, dokumentiert.</p> <p>Die Codierung der UE erfolgt basierend auf den Freitextfeldern des Erhebungsbogens (Case Report Form, CRF) gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) in der jüngsten Version (hier: 24.0). Die Dokumentation der UE erfolgt hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der Version 4.03.</p> <p>Hierbei gibt es folgende Ausnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Phase I wird das Zytokin-Freisetzungssyndrom nach einem überarbeiteten Bewertungssystem (65) eingestuft. In Phase II wird das Zytokin-Freisetzungssyndrom nach dem Bewertungssystem der Amerikanischen Gesellschaft für Transplantation und Zelltherapie (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) (66) eingestuft. Für beide Phasen erfolgt eine Re-Evaluation in das jeweils andere Bewertungssystem. • In Phase II werden zusätzlich für das Immuneffektorzellen-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (immun effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) ein Immuneffektorzellen-assoziierte Enzephalopathie (Immune Effector Cell-associated Encephalopathy, ICE)-Score sowie ein ASTCT-Grad bestimmt. <p>Die UE werden als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) dargestellt. Diese sind definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jedes UE, das bei oder nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Tag der letzten Dosis plus 30 Tage für Phase II (100 Tage für Phase I) oder vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was zuerst eintritt, auftritt. • Jedes UE, das im Zusammenhang mit einem bestehenden behandlungsbedingten UE steht, mit Datum und Uhrzeit des Beginns später als 30 Tage (für Phase II) nach der letzten Dosis der Studienmedikation (100 Tage für Phase I), aber vor Beginn einer nachfolgenden Therapie auftritt. <p>Weiterhin werden folgende Ereignisse als unter Behandlung auftretend angesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn das Ereignis am Tag der ersten Verabreichung der Studienintervention auftritt und entweder der Zeitpunkt des Ereignisses oder der Zeitpunkt der Verabreichung fehlen. • Wenn das Ereignisdatum nur teilweise oder gar nicht erfasst wird, es sei denn, es ist bekannt, dass das Ereignis basierend auf dem Datum des Auftretens oder dem Datum der Auflösung, vor der ersten Verabreichung der Studienintervention liegt. • Wenn das Ereignis als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend betrachtet wird, unabhängig vom Datum des Beginns des Ereignisses. • Wenn ein Ereignis, das bei Studienbeginn vorhanden ist, sich aber im Grad der Toxizität verschlechtert oder vom Prüfer nachträglich als mit dem Studienmedikament zusammenhängend eingestuft wird.

Studie	Operationalisierung
	<p>Im Weiteren wird die Bezeichnung <i>UE</i> im Sinne dieser Definition von TEAE verwendet.</p> <p>Alle gemeldeten unter Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse werden in die Analyse einbezogen. Sofern nicht anders angegeben, wird ein Studienteilnehmer auf jeder Ebene (z. B. Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und/oder bevorzugter Begriff (Preferred Term, PT)) bei der Meldung der Inzidenz des unerwünschten Ereignisses einmal gezählt, wenn ein oder mehrere Ereignisse erfasst wurden. Die TEAE von Zytokin-Freisetzungssyndromen und ICANS werden in die Analyse eingeschlossen, daher werden Symptome des Zytokin-Freisetzungssyndroms und des ICANS ausgeschlossen und separat dargestellt. Für die Zusammenfassung von neu auftretenden Ereignissen sind alle Ereignisdatensätze desselben PT von demselben Studienteilnehmer durch das Datum des Beginns und das Enddatum zu verknüpfen. Folgt auf ein Ereignis ein weiteres Ereignis desselben PT mit einem Beginn (bzw. Datum/Uhrzeit) gleich oder einen Tag (bzw. 1 Minute, falls zutreffend) nach dem Enddatum (bzw. Datum/Uhrzeit) des vorherigen Eintrags und sind die Merkmale des unerwünschten Ereignisses (d. h.: Toxizitätsgrade/Schwere/ergriffene Maßnahmen) zwischen diesen beiden Datensätzen unterschiedlich, sollten diese beiden Datensätze miteinander verknüpft und als ein Ereignis betrachtet werden. Ein Ereignis von Grad 5 wird mit einem früheren Ereignis desselben PT verknüpft, wenn das Datum des Beginns des Grad 5-Eintrags dasselbe ist oder einen Tag nach dem Enddatum der früheren Dokumentation liegt.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden folgende Hauptkategorien der Verträglichkeit differenziert berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Gesamt UE</i> (unabhängig vom Schweregrad) (nur ergänzend dargestellt) • <i>Schwere UE</i> (CTCAE-Grad ≥ 3) • <i>Schwerwiegende UE</i> • <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> <p>Für jede der genannten Hauptkategorien erfolgt eine detaillierte Darstellung der primären Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und der zugehörigen Bevorzugten Begriffe (Preferred Term, PT) gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamt UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • UE, die zum Therapieabbruch führen ohne Schwellenwert <p>Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank übersetzt.</p> <p>Des Weiteren werden die folgenden präspezifizierte unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse differenziert nach den genannten Kategorien berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen • Blutungsereignisse (basierend auf SMQ mit der ersten SMQ Unterkategorie der Blutungsbegriffe (ohne Laborbegriffe)) • SMQ Opportunistische Infektionen • Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen • Zytopenien <ul style="list-style-type: none"> ○ PT Anämie

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ PT Neutropenie ○ PT Thrombozytopenie ○ PT Lymphopenie ● COVID-19 ● Zytokin-Freisetzungssyndrom (66) ● Neurotoxizität ● ICANS ● Reaktion an der Injektionsstelle (Injection Site Reaction, ISR) ● Hypogammaglobulinämie ● Tumorlysesyndrom ● Infektionen und parasitäre Erkrankungen ● Herpes Infektionen ● Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung (systemic Administration-Related Reaction, sARR) ● Sekundärmalignome (ohne Angabe eines Schweregrades und unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens) <p><i>Zensierungen</i> Es werden keine Daten von Studienteilnehmern zensiert.</p> <p><i>Analyse-Populationen</i> Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i> Die Ergebnisse werden für die Einzelstudie deskriptiv dargestellt.</p> <p><i>Datenschnitt</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 16.03.2022.</p>
<p>Abkürzungen: ASTCT: Amerikanischen Gesellschaft für Transplantation und Zelltherapie (American Society for Transplantation and Cellular Therapy); bzw.: beziehungsweise; CRF: Erhebungsbogen (Case Report Form); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; d. h.: das heißt; ICANS: Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell Associated Neurotoxic Syndrome); ICE: Immuneffektorzellenassozierte Enzephalopathie (Immune effector Cell associated Encephalopathy); ITT: Intention to treat; MedDRA: Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities); NCI: National Cancer Institute; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); sARR: Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung (systemic Administration-Related Reaction); SOC: Systemorganklassen (System Organ Class) nach MedDRA; TEAE: unter Behandlung auftretendes unerwünschte Ereignis (Treatment Emergent Adverse Event); UE: Unerwünschtes Ereignis; z. B.: zum Beispiel</p>	

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

Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Unerwünschte Ereignisse* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MajesTEC-1						
Gesamt UE	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
Schwere UE CTCAE ≥ 3	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
SUE	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
UE, die zum Therapieabbruch führen	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
Anmerkung: Die Bewertung des Verzerrungspotenzials gilt für die Hauptanalysen der UE, die Analysen der UE nach der primären SOC und den jeweiligen PT sowie für die Analysen der UE von besonderem Interesse. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklassen (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Bei der Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie, für die gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist. Die Erhebung der Daten zur Verträglichkeit erfolgt nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Anschließend erfolgt eine Codierung dieser nach MedDRA. *Unerwünschte Ereignisse (UE)* werden innerhalb der Sicherheitspopulation ausgewertet, die der ITT-Population entspricht und die sämtliche Studienteilnehmer jeweils der RP2D der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* sowie der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *UE* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die unterschiedlichen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für die *Gesamt UE* kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und die *Schwerwiegenden UE* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine derartige Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

Zum anderen kann der Anteil der Studienteilnehmer unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informativen Zensierung haben, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Für den Endpunkt *Gesamt UE* kann eine potenziell informative Zensierung in der Studie MajesTEC-1 ausgeschlossen werden, da in beiden Kohorten alle Studienteilnehmer ein Unerwünschtes Ereignis erfahren haben und somit kein Studienteilnehmer mehr unter Risiko ist.

Auch *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* traten in beiden Kohorten bei fast allen Studienteilnehmer auf (*RP2D nicht-BCMA vortherapiert*: 94,5 %; *RP2D BCMA vortherapiert*: 92,5 %). Somit befinden sich weniger als 10 % der Studienteilnehmer in beiden Kohorten in Bezug auf den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* unter Risiko. Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* als unwahrscheinlich angesehen werden.

Schwerwiegende UE treten in der Studie MajesTEC-1 seltener auf (*RP2D nicht-BCMA vortherapiert*: 64,8 %; *RP2D BCMA vortherapiert*: 60,0 %). Dennoch ist in der Studie MajesTEC-1 die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses deutlich kürzer (*RP2D nicht-BCMA vortherapiert*: 4,3 Monate; *RP2D BCMA vortherapiert*: 5,2 Monate) als die mediane Nachbeobachtung der UE (*RP2D nicht-BCMA vortherapiert*: 9,5 Monate; *RP2D BCMA vortherapiert*: 6,2 Monate). Demnach kann eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* als unwahrscheinlich angesehen werden.

Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* kann eine informative Zensierung als unwahrscheinlich angesehen werden, da Therapieabbrüche infolge von UE mit Therapieabbrüchen aus anderen Gründen, z. B. Krankheitsprogression oder Austritt aus der Studie konkurrieren.

Es werden zudem keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen* vorgenommen.

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

4.3.2.3.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Tabelle 4-130: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Gesamt UE	165/165 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	156/165 (94,5%)	0,20 [0,16; 0,23]
Schwerwiegende UE	107/165 (64,8%)	4,34 [3,02; 7,13]
UE, die zum Therapieabbruch führen	2/165 (1,2%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

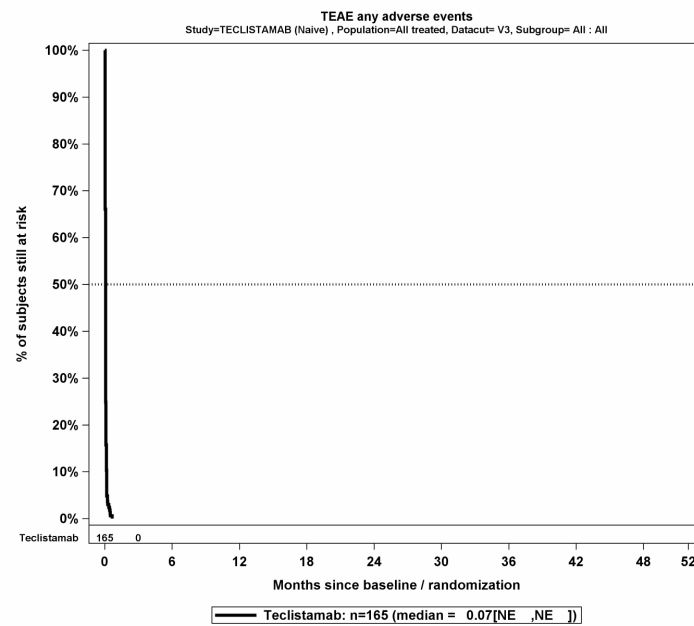
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 165 Ereignisse (100,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,07 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 156 Ereignisse (94,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,20 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 107 Ereignisse (64,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,34 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

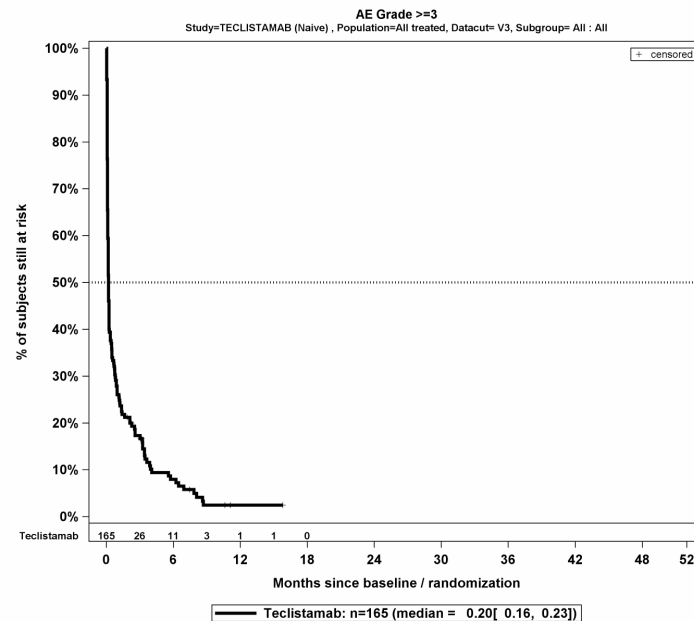
In Abbildung 4-179, Abbildung 4-180, Abbildung 4-181 und Abbildung 4-182 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* für die Studie MajesTEC-1 zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

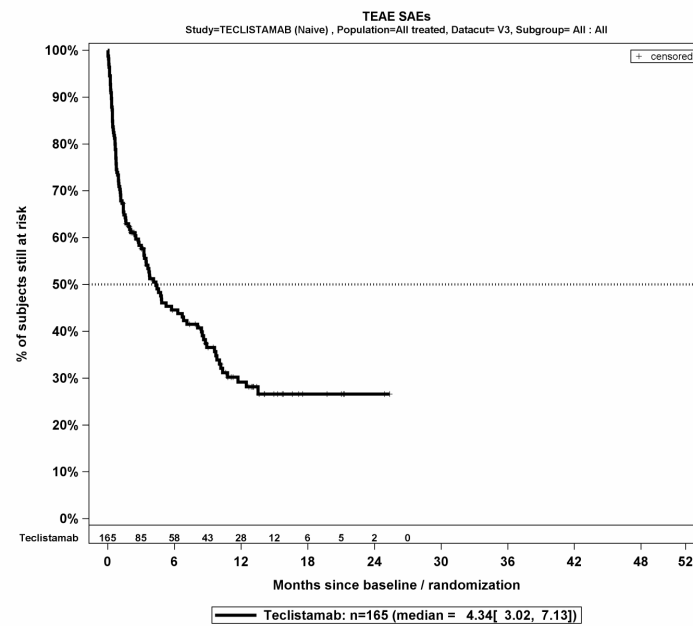
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

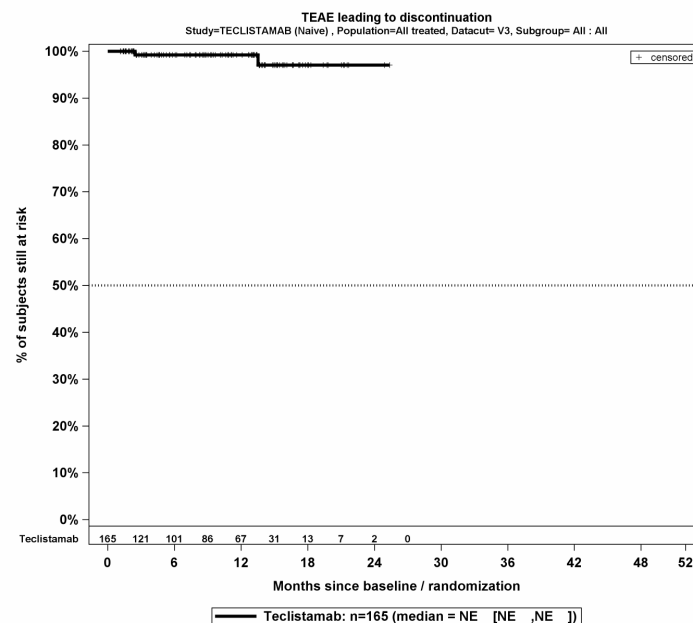
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)

Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-131: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] Monate ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Gesamt UE	40/40 (100,0%)	0,07 [0,07; 0,10]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	37/40 (92,5%)	0,20 [0,10; 0,85]
Schwerwiegende UE	24/40 (60,0%)	3,94 [0,85; 8,54]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

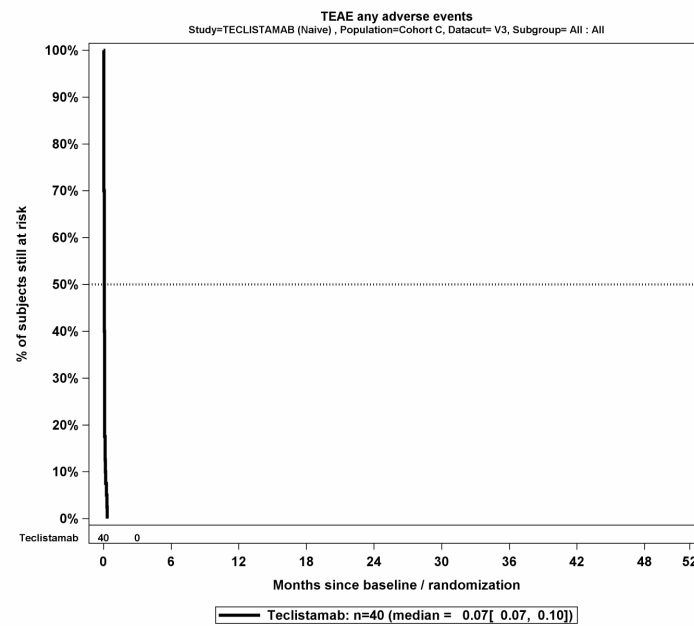
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 40 Ereignisse (100,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,07 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 37 Ereignisse (92,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,20 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (60,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,94 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

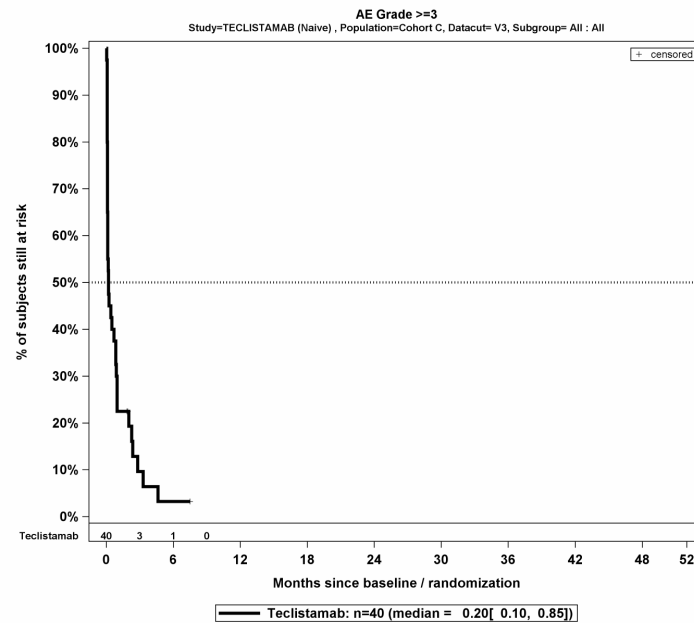
In Abbildung 4-183, Abbildung 4-184, Abbildung 4-185 und Abbildung 4-186 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse – RP2D BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

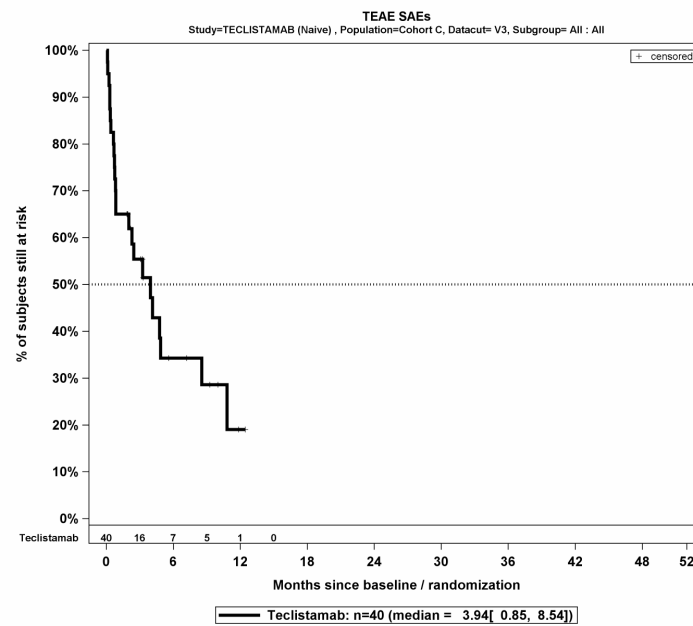
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamt UE – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

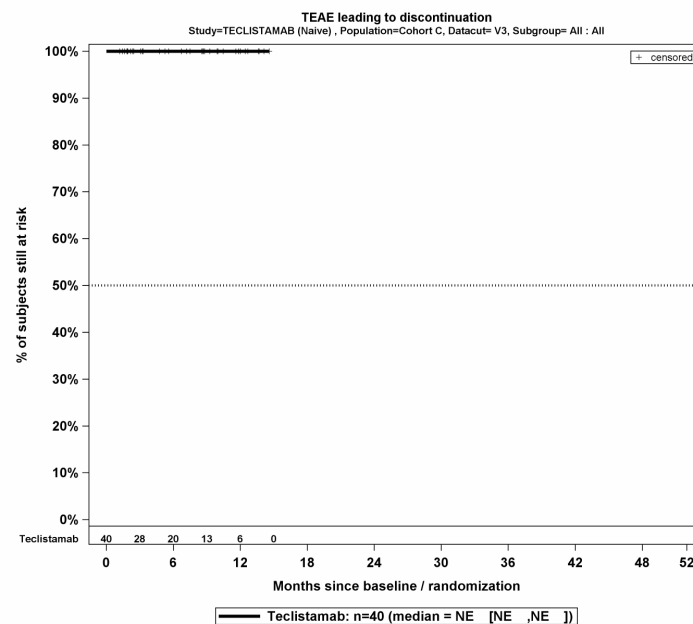
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)

Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT

In diesem Abschnitt erfolgt eine detaillierte tabellarische Darstellung der Hauptkategorien der primären SOC und der zugehörigen PT gemäß MedDRA. Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Gesamt UE (unabhängig vom Schweregrad)

Für den Endpunkt *Gesamt UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr in dem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in dem Studienarm aufgetreten sind. In Tabelle 4-132 sind die Ergebnisse für die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* und in Tabelle 4-133 die Ergebnisse für die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* dargestellt.

Tabelle 4-132: Ergebnisse für *Gesamt UE (unabhängig vom Schweregrad)*, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT – *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Gesamt UE		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	151/165 (91,5%)	0,16 [0,13; 0,20]
Neutropenie	117/165 (70,9%)	2,56 [2,07; 3,19]
Anämie	86/165 (52,1%)	9,23 [1,18; NA]
Thrombozytopenie	66/165 (40,0%)	20,53 [20,53; NA]
Lymphopenie	57/165 (34,5%)	NA [NA; NA]
Leukopenie	29/165 (17,6%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	132/165 (80,0%)	0,53 [0,36; 0,95]
Ermüdung	46/165 (27,9%)	NA [NA; NA]
Fieber	45/165 (27,3%)	19,91 [15,67; NA]
Erythem an der Injektionsstelle	43/165 (26,1%)	NA [NA; NA]
Asthenie	18/165 (10,9%)	NA [NA; NA]
Ödem peripher	18/165 (10,9%)	NA [NA; NA]
Jucken an der Injektionsstelle	13/165 (7,9%)	NA [NA; NA]
Schüttelfrost	12/165 (7,3%)	NA [NA; NA]
Ausschlag an der Injektionsstelle	10/165 (6,1%)	NA [NA; NA]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	126/165 (76,4%)	3,12 [1,71; 4,01]
Pneumonie	30/165 (18,2%)	NA [NA; NA]
COVID-19	29/165 (17,6%)	NA [NA; NA]
Bronchitis	22/165 (13,3%)	NA [NA; NA]
Infektion der oberen Atemwege	18/165 (10,9%)	NA [NA; NA]
Nasopharyngitis	16/165 (9,7%)	NA [NA; NA]
Sinusitis	14/165 (8,5%)	NA [NA; NA]
Harnwegsinfektion	11/165 (6,7%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Erkrankungen des Immunsystems		
Gesamte SOC	122/165 (73,9%)	0,13 [0,10; 0,16]
Zytokin-Freisetzungssyndrom	119/165 (72,1%)	0,13 [0,10; 0,16]
Hypogammaglobulinämie	24/165 (14,5%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	107/165 (64,8%)	1,74 [1,15; 3,68]
Diarrhö	47/165 (28,5%)	NA [13,67; NA]
Übelkeit	45/165 (27,3%)	NA [NA; NA]
Obstipation	34/165 (20,6%)	NA [NA; NA]
Erbrechen	21/165 (12,7%)	NA [NA; NA]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Gesamte SOC	99/165 (60,0%)	3,58 [1,64; 5,85]
Arthralgie	36/165 (21,8%)	NA [NA; NA]
Knochenschmerzen	29/165 (17,6%)	NA [NA; NA]
Rückenschmerzen	27/165 (16,4%)	NA [NA; NA]
Schmerz in einer Extremität	21/165 (12,7%)	NA [NA; NA]
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	17/165 (10,3%)	NA [NA; NA]
Muskelspasmen	14/165 (8,5%)	NA [NA; NA]
Myalgie	13/165 (7,9%)	NA [NA; NA]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	92/165 (55,8%)	4,34 [1,15; 12,32]
Hypokaliämie	23/165 (13,9%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Hypomagnesiämie	22/165 (13,3%)	NA [NA; NA]
Appetit vermindert	20/165 (12,1%)	NA [NA; NA]
Hypophosphatämie	20/165 (12,1%)	NA [NA; NA]
Hyperkalzämie	19/165 (11,5%)	NA [NA; NA]
Hyperglykämie	13/165 (7,9%)	NA [NA; NA]
Hyponatriämie	13/165 (7,9%)	NA [NA; NA]
Hypokalzämie	12/165 (7,3%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	81/165 (49,1%)	8,54 [5,78; 14,36]
Husten	33/165 (20,0%)	22,24 [22,24; NA]
Dyspnoe	17/165 (10,3%)	NA [NA; NA]
Hypoxie	16/165 (9,7%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	77/165 (46,7%)	12,48 [5,68; NA]
Kopfschmerz	39/165 (23,6%)	NA [NA; NA]
Untersuchungen		
Gesamte SOC	63/165 (38,2%)	NA [9,69; NA]
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	18/165 (10,9%)	NA [NA; NA]
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	16/165 (9,7%)	NA [NA; NA]
Alaninaminotransferase erhöht	14/165 (8,5%)	NA [NA; NA]
Gewicht erniedrigt	11/165 (6,7%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Lipase erhöht	10/165 (6,1%)	NA [NA; NA]
Gefäßkrankungen		
Gesamte SOC	51/165 (30,9%)	NA [15,97; NA]
Hypertonie	20/165 (12,1%)	NA [NA; NA]
Hypotonie	15/165 (9,1%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	39/165 (23,6%)	NA [NA; NA]
Akute Nierenschädigung	13/165 (7,9%)	NA [NA; NA]
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	37/165 (22,4%)	NA [NA; NA]
Verwirrheitszustand	11/165 (6,7%)	NA [NA; NA]
Schlaflosigkeit	11/165 (6,7%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	36/165 (21,8%)	NA [16,59; NA]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	30/165 (18,2%)	NA [20,27; NA]
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	28/165 (17,0%)	22,24 [22,24; NA]
Sinustachykardie	11/165 (6,7%)	NA [NA; NA]
Augenerkrankungen		
Gesamte SOC	15/165 (9,1%)	NA [NA; NA]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	15/165 (9,1%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	13/165 (7,9%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; SOC: Systemorganklassen (System Organ Class) nach MedDRA; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Tabelle 4-133: Ergebnisse für *Gesamt UE (unabhängig vom Schweregrad)*, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT – *RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Gesamt UE		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	35/40 (87,5%)	0,36 [0,10; 0,95]
Neutropenie	27/40 (67,5%)	2,27 [0,95; 3,25]
Anämie	20/40 (50,0%)	2,79 [0,72; NA]
Lymphopenie	18/40 (45,0%)	NA [0,30; NA]
Thrombozytopenie	18/40 (45,0%)	NA [0,69; NA]
Leukopenie	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]
Febrile Neutropenie	4/40 (10,0%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	33/40 (82,5%)	0,51 [0,20; 1,45]
Erythem an der Injektionsstelle	13/40 (32,5%)	NA [NA; NA]
Fieber	13/40 (32,5%)	NA [3,84; NA]
Asthenie	8/40 (20,0%)	NA [NA; NA]
Ermüdung	6/40 (15,0%)	NA [10,38; NA]
Jucken an der Injektionsstelle	6/40 (15,0%)	NA [NA; NA]
Ausschlag an der Injektionsstelle	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]
Ödem peripher	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Immunsystems		
Gesamte SOC	28/40 (70,0%)	0,20 [0,10; 0,26]
Zytokin-Freisetzungssyndrom	26/40 (65,0%)	0,20 [0,10; 0,26]
Hypogammaglobulinämie	4/40 (10,0%)	NA [11,07; NA]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	26/40 (65,0%)	4,24 [2,30; 6,14]
COVID-19	5/40 (12,5%)	NA [11,30; NA]
Bronchitis	4/40 (10,0%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	24/40 (60,0%)	2,37 [0,69; 6,31]
Obstipation	14/40 (35,0%)	NA [2,07; NA]
Diarrhö	14/40 (35,0%)	NA [2,83; NA]
Dyspepsie	4/40 (10,0%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Übelkeit	4/40 (10,0%)	NA [NA; NA]
Erbrechen	4/40 (10,0%)	NA [NA; NA]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Gesamte SOC	23/40 (57,5%)	3,45 [0,46; 8,12]
Arthralgie	10/40 (25,0%)	NA [10,88; NA]
Knochenschmerzen	8/40 (20,0%)	NA [11,20; NA]
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	7/40 (17,5%)	NA [NA; NA]
Rückenschmerzen	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]
Schmerz in einer Extremität	5/40 (12,5%)	NA [10,19; NA]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	22/40 (55,0%)	3,84 [0,95; NA]
Hyponatriämie	7/40 (17,5%)	NA [NA; NA]
Hypokalzämie	6/40 (15,0%)	NA [NA; NA]
Appetit vermindert	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]
Hypoalbuminämie	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]
Hypokaliämie	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]
Hypophosphatämie	4/40 (10,0%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	18/40 (45,0%)	3,32 [1,68; NA]
Kopfschmerz	9/40 (22,5%)	NA [NA; NA]
Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätsyndrom	4/40 (10,0%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	18/40 (45,0%)	8,54 [1,97; NA]
Dyspnoe	9/40 (22,5%)	NA [8,77; NA]
Husten	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]
Untersuchungen		
Gesamte SOC	12/40 (30,0%)	NA [6,31; NA]
Alaninaminotransferase erhöht	6/40 (15,0%)	NA [NA; NA]
Aspartataminotransferase erhöht	6/40 (15,0%)	NA [NA; NA]
C-reaktives Protein erhöht	4/40 (10,0%)	NA [NA; NA]
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	4/40 (10,0%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	10/40 (25,0%)	NA [10,91; NA]
Akute Nierenschädigung	4/40 (10,0%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	9/40 (22,5%)	NA [7,33; NA]
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	8/40 (20,0%)	NA [11,53; NA]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	7/40 (17,5%)	NA [11,07; NA]
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	7/40 (17,5%)	NA [8,54; NA]
Schlaflosigkeit	4/40 (10,0%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Gefäßerkrankungen		
Gesamte SOC	7/40 (17,5%)	NA [11,53; NA]
Hypertonie	4/40 (10,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); UE: Unerwünschtes Ereignis ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SOC: Systemorganklassen (System Organ Class) nach MedDRA Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* wurden die diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5 % oder mehr in dem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in dem Studienarm aufgetreten sind. In Tabelle 4-134 sind die Ergebnisse für die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* und in Tabelle 4-135 die Ergebnisse für die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* dargestellt.

Tabelle 4-134: Ergebnisse für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT – *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	143/165 (86,7%)	0,26 [0,16; 0,62]
Neutropenie	106/165 (64,2%)	3,42 [2,73; 4,07]
Anämie	61/165 (37,0%)	NA [16,10; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Lymphopenie	54/165 (32,7%)	NA [NA; NA]
Thrombozytopenie	35/165 (21,2%)	NA [NA; NA]
Leukopenie	12/165 (7,3%)	NA [NA; NA]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	75/165 (45,5%)	9,72 [6,70; NA]
COVID-19	21/165 (12,7%)	NA [NA; NA]
Pneumonie	21/165 (12,7%)	NA [NA; NA]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	43/165 (26,1%)	NA [NA; NA]
Hypophosphatämie	10/165 (6,1%)	NA [NA; NA]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen		
Gesamte SOC	19/165 (11,5%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	16/165 (9,7%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	15/165 (9,1%)	22,24 [22,24; NA]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	15/165 (9,1%)	NA [NA; NA]
Untersuchungen		
Gesamte SOC	15/165 (9,1%)	NA [NA; NA]
Gefäßerkrankungen		
Gesamte SOC	14/165 (8,5%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population		
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode		

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Tabelle 4-135: Ergebnisse für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT – *RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	34/40 (85,0%)	0,77 [0,16; 1,18]
Neutropenie	25/40 (62,5%)	2,79 [1,25; 4,63]
Lymphopenie	17/40 (42,5%)	NA [0,46; NA]
Anämie	14/40 (35,0%)	NA [2,79; NA]
Thrombozytopenie	12/40 (30,0%)	NA [4,43; NA]
Febrile Neutropenie	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]
Leukopenie	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	12/40 (30,0%)	NA [6,24; NA]
COVID-19	3/40 (7,5%)	NA [12,03; NA]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	7/40 (17,5%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Hyponatriämie	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]
Hypophosphatämie	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]
Hypokaliämie	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]
Akute Nierenschädigung	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	4/40 (10,0%)	NA [NA; NA]
Untersuchungen		
Gesamte SOC	4/40 (10,0%)	NA [NA; NA]
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]
Asthenie	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Gesamte SOC	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; SOC: Systemorganklassen (System Organ Class) nach MedDRA; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

Schwerwiegende UE

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5 % oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. In Tabelle 4-136 sind die Ergebnisse für die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* und in Tabelle 4-137 die Ergebnisse für die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* dargestellt.

Tabelle 4-136: Ergebnisse für *Schwerwiegende UE*, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT – *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Schwerwiegende UE		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	67/165 (40,6%)	10,84 [9,36; NA]
COVID-19	24/165 (14,5%)	NA [NA; NA]
Pneumonie	17/165 (10,3%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	22/165 (13,3%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Immunsystems		
Gesamte SOC	14/165 (8,5%)	NA [NA; NA]
Zytokin-Freisetzungssyndrom	14/165 (8,5%)	NA [NA; NA]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen		
Gesamte SOC	13/165 (7,9%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	11/165 (6,7%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	10/165 (6,1%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	10/165 (6,1%)	NA [NA; NA]
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); SOC: Systemorganklassen (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)</p>		

Tabelle 4-137: Ergebnisse für *Schwerwiegende UE*, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT – *RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Schwerwiegende UE		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	10/40 (25,0%)	12,03 [10,81; NA]
COVID-19	4/40 (10,0%)	NA [12,03; NA]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]
Febrile Neutropenie	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]
Anämie	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	4/40 (10,0%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen des Immunsystems		
Gesamte SOC	4/40 (10,0%)	NA [NA; NA]
Zytokin-Freisetzungssyndrom	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Gesamte SOC	4/40 (10,0%)	NA [NA; NA]
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; SOC: Systemorganklassen (System Organ Class) nach MedDRA; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (68)		

UE, die zum Therapieabbruch führen

Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* wurden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert ausgewertet. In Tabelle 4-138 sind die Ergebnisse für die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* dargestellt. In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* hat zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt kein Studienteilnehmer aufgrund von UE die Therapie abgebrochen, daher entfällt die tabellarische Darstellung.

Tabelle 4-138: Ergebnisse für *UE, die zum Therapieabbruch führen*, ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT – *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
UE, die zum Therapieabbruch führen		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	2/165 (1,2%)	NA [NA; NA]
Pneumonia adenoviral	1/165 (0,6%)	NA [NA; NA]
Progressive multifocal leukoencephalopathy	1/165 (0,6%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; SOC: Systemorganklassen (System Organ Class) nach MedDRA; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (67)		

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.4.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen

Tabelle 4-139: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen</i>	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	93/165 (56,4%)	5,32 [1,71; 7,23]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	6/165 (3,6%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	13/165 (7,9%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)		

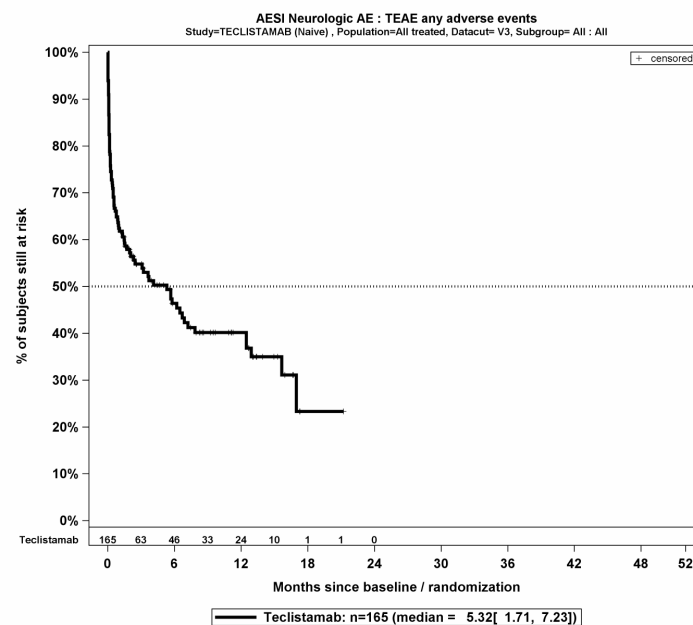
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 93 Ereignisse (56,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,32 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (3,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (7,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

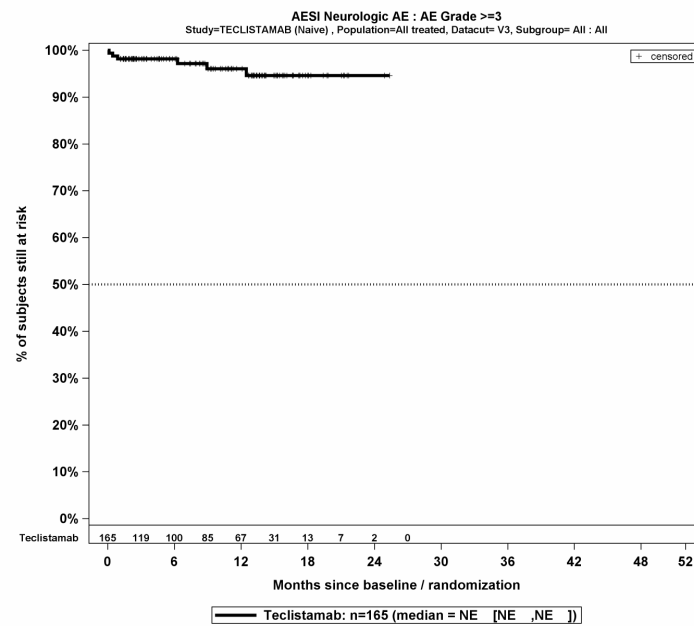
In Abbildung 4-187, Abbildung 4-188, Abbildung 4-189 und Abbildung 4-190 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

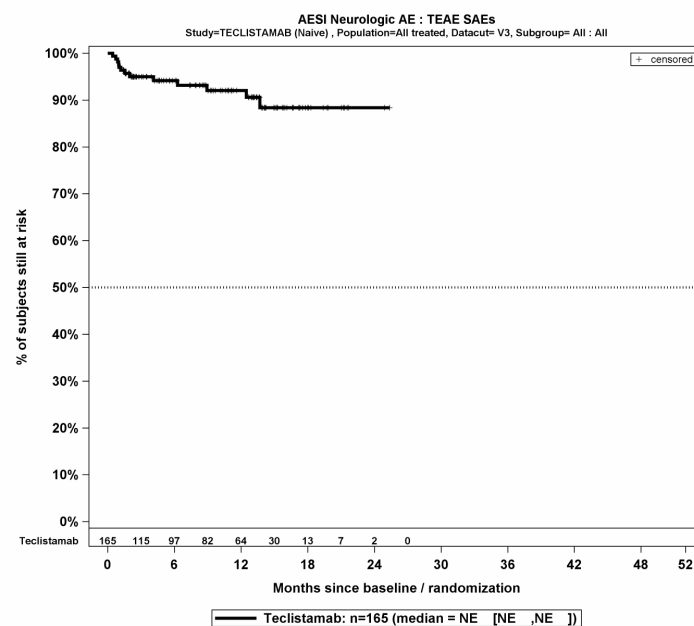
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

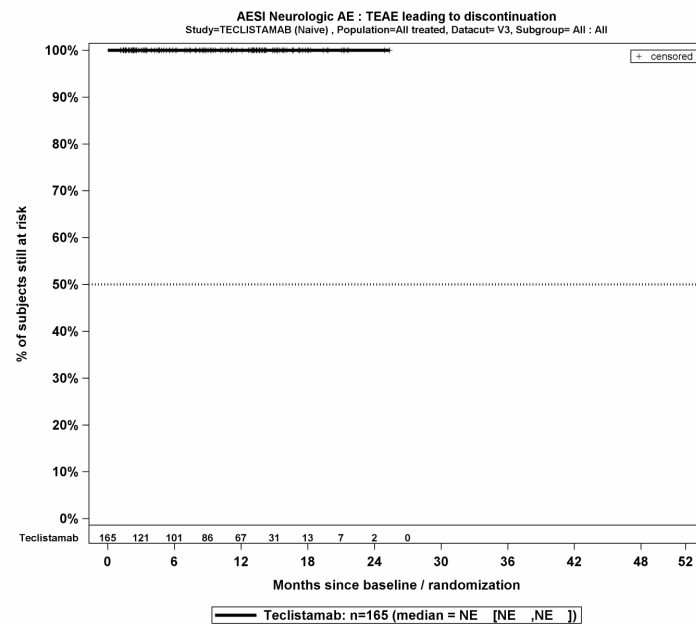
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-140: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	21/40 (52,5%)	2,83 [0,85; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	1/40 (2,5%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (52,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,83 Monate.

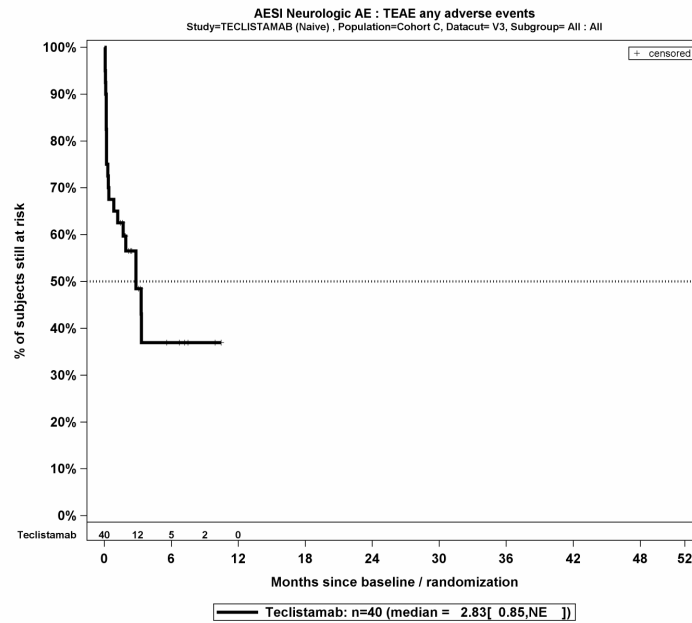
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 1 Ereignis (2,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (7,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neurologische*

unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D BCMA vorththerapiert im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

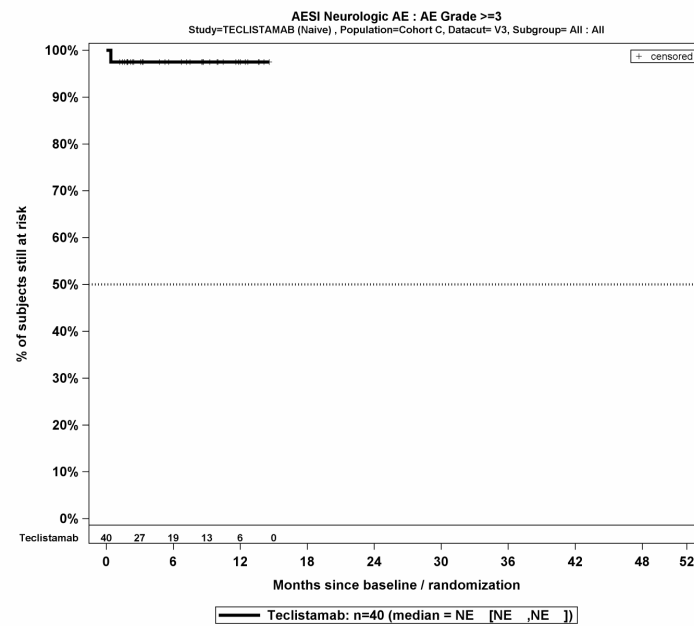
In Abbildung 4-191, Abbildung 4-192, Abbildung 4-193 und Abbildung 4-194 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D BCMA vorththerapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

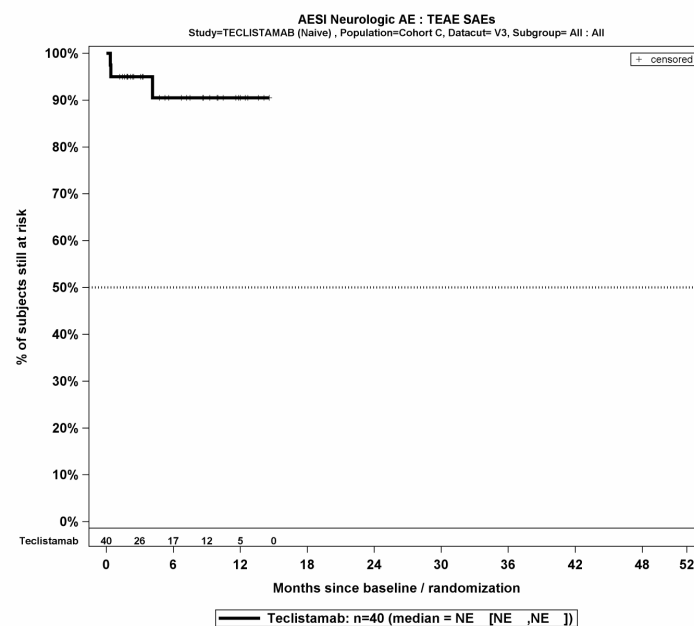
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

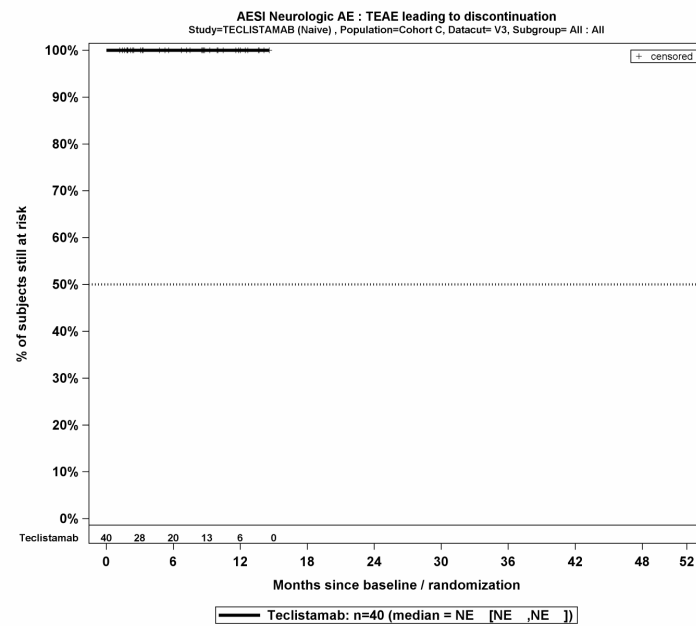
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neurologische unerwünschte Nebenwirkungen – RP2D BCMA vortheraPIert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

BlutungsereignisseTabelle 4-141: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Blutungsereignisse – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Blutungsereignisse	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	29/165 (17,6%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	6/165 (3,6%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	4/165 (2,4%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führe	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Blutungsereignisse – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 29 Ereignisse (17,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

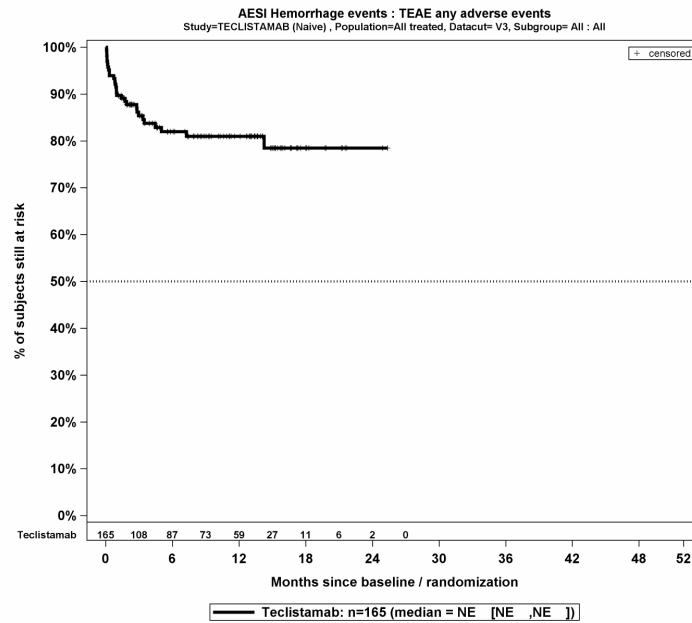
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Blutungsereignisse – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (3,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Blutungsereignisse – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (2,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Blutungsereignisse – RP2D*

nicht-BCMA vortherapiert im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

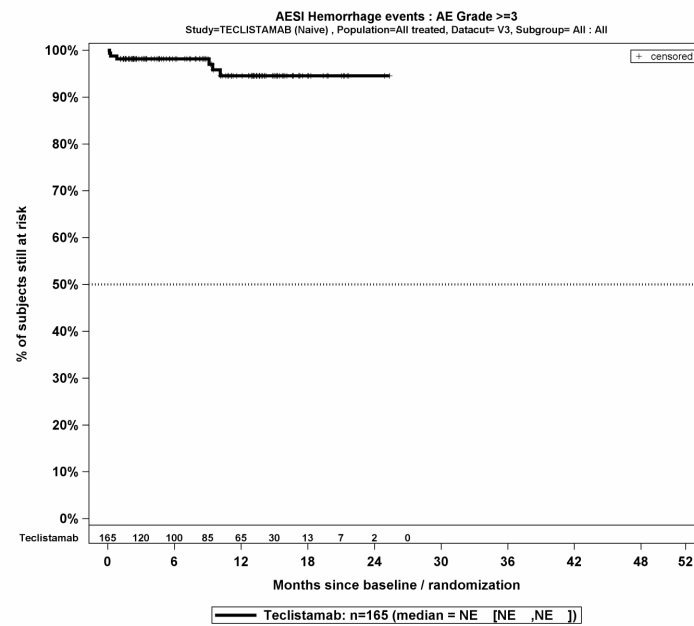
In Abbildung 4-195, Abbildung 4-196, Abbildung 4-197 und Abbildung 4-198 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Blutungsereignisse – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

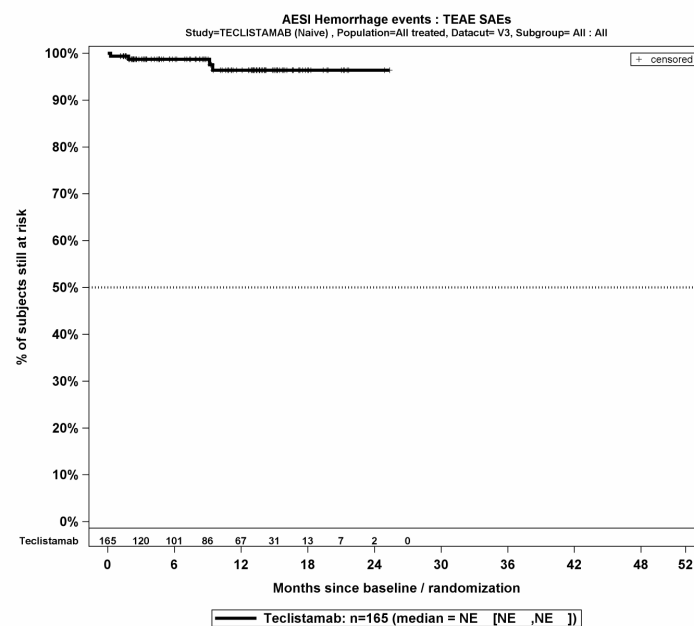
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Blutungsereignisse – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

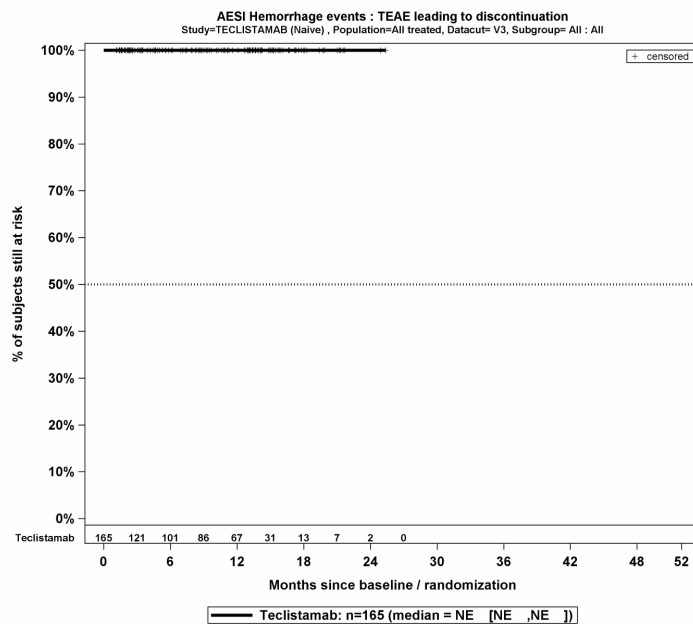
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Blutungsereignisse – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Blutungsereignisse – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Blutungsereignisse – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-142: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Blutungsereignisse – RP2D BCMA vorthherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorthherapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Blutungsereignisse</i>	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	5/40 (12,5%)	NA [10,91; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode		

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Blutungsereignisse	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)		

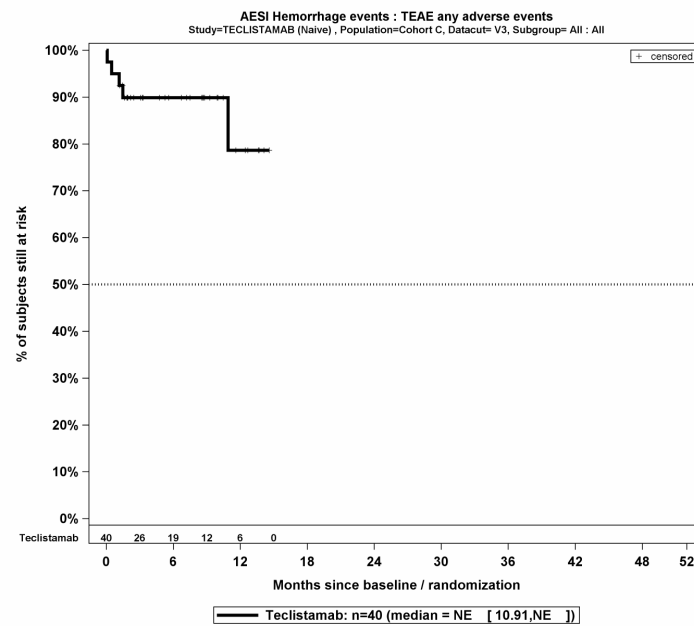
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Blutungsereignisse – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (12,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Blutungsereignisse – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Blutungsereignisse – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Blutungsereignisse – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

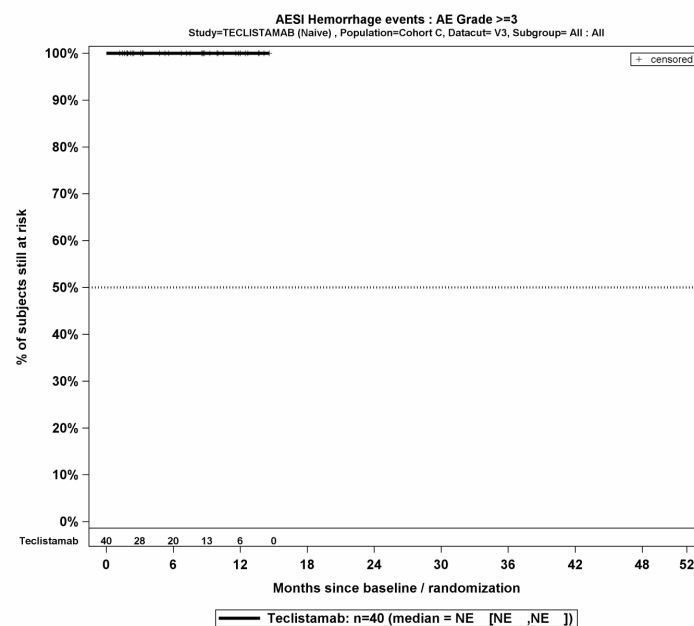
In Abbildung 4-199, Abbildung 4-200, Abbildung 4-201 und Abbildung 4-202 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Blutungsereignisse – RP2D BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

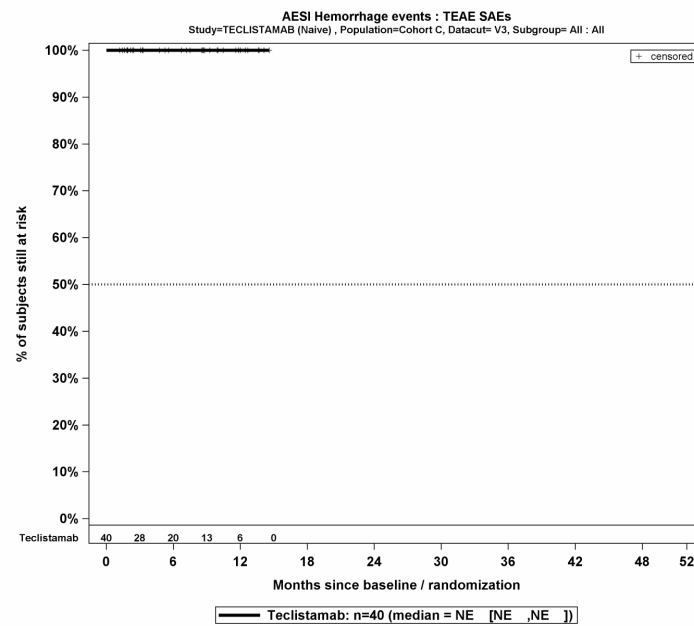
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Blutungsereignisse – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

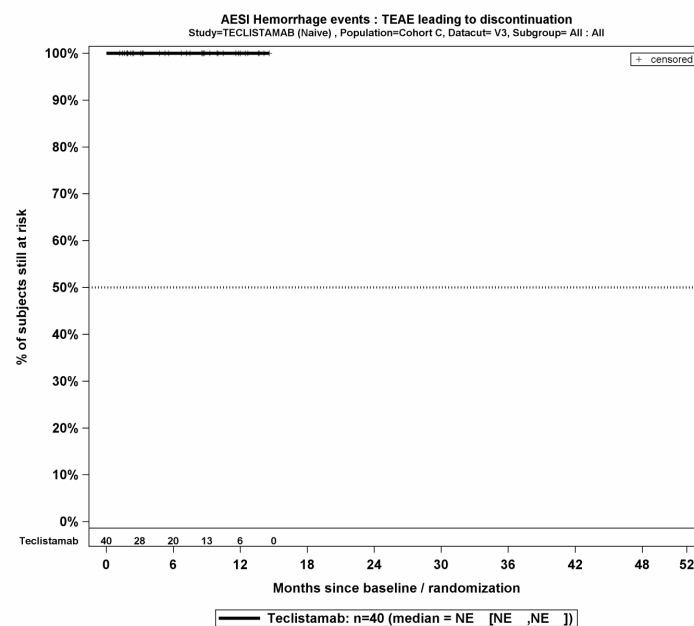
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Blutungsereignisse – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Blutungsereignisse – RP2D BCMA vorthera­piert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Blutungsereignisse – RP2D BCMA vorthera­piert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Opportunistische Infektionen

Tabelle 4-143: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Opportunistische Infektionen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Opportunistische Infektion	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	13/165 (7,9%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	12/165 (7,3%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	9/165 (5,5%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führe	2/165 (1,2%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)		

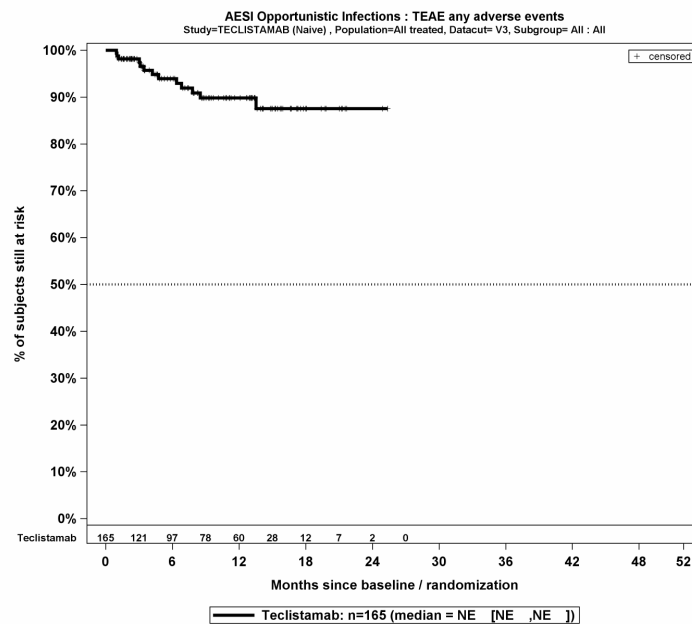
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Opportunistische Infektionen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (7,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Opportunistische Infektionen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (7,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Opportunistische Infektionen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (5,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Opportunistische Infektionen – RP2D nicht-BCMA vorthera*piert im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

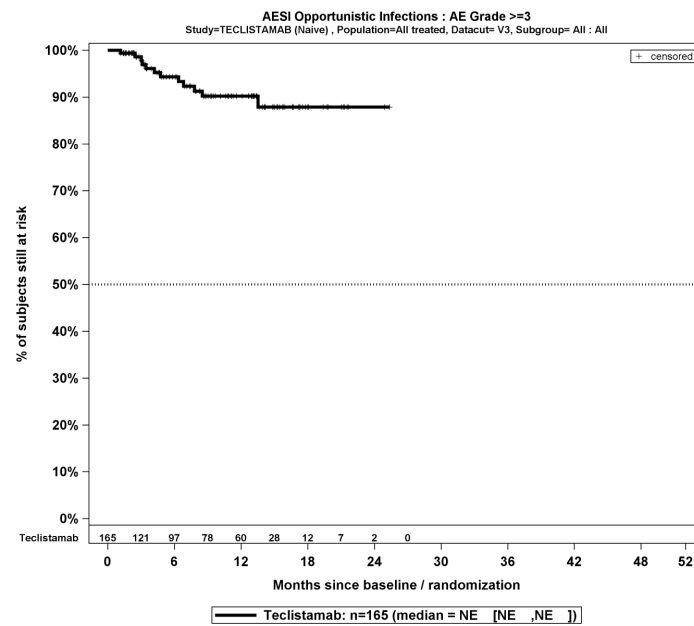
In Abbildung 4-203, Abbildung 4-204, Abbildung 4-205 und Abbildung 4-206 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Opportunistische Infektionen – RP2D nicht-BCMA vorthera*piert grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

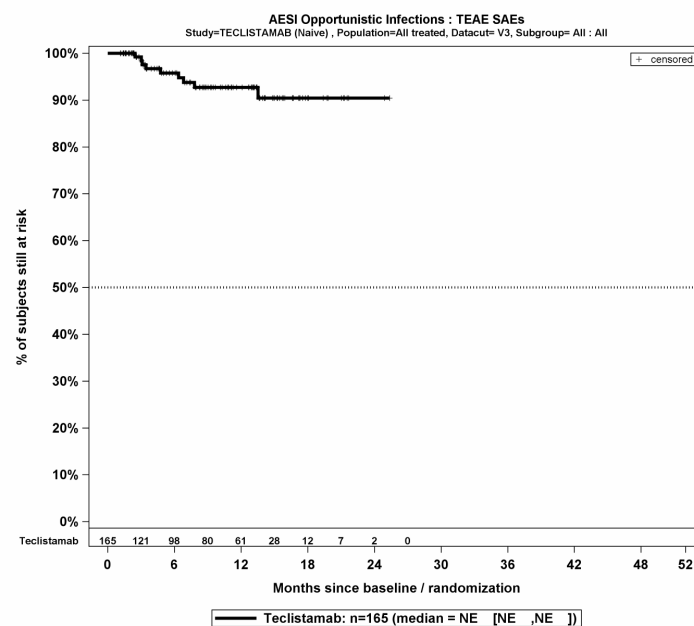
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Opportunistische Infektionen – RP2D nicht-BCMA vorthera*piert, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

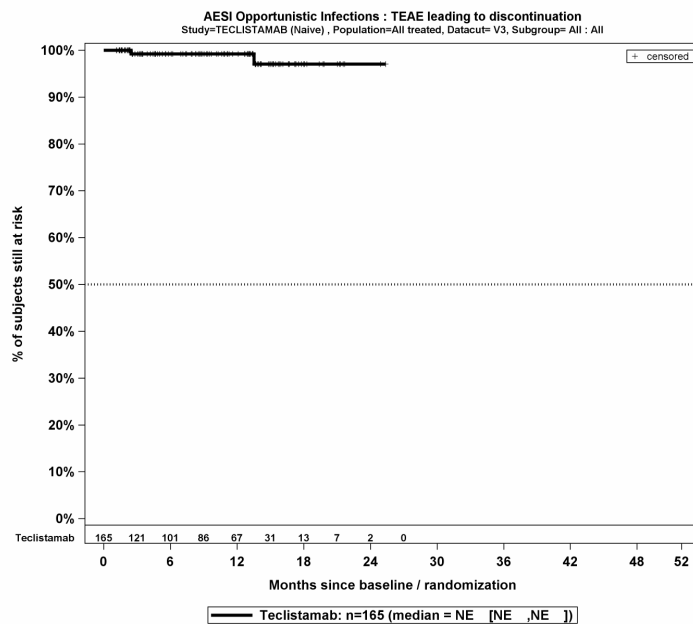
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Opportunistische Infektionen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Opportunistische Infektionen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Opportunistische Infektionen – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-144: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Opportunistische Infektionen – RP2D BCMA vorthherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorthherapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Opportunistische Infektionen</i>	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	7/40 (17,5%)	NA [11,24; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	1/40 (2,5%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode		

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Opportunistische Infektionen	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)		

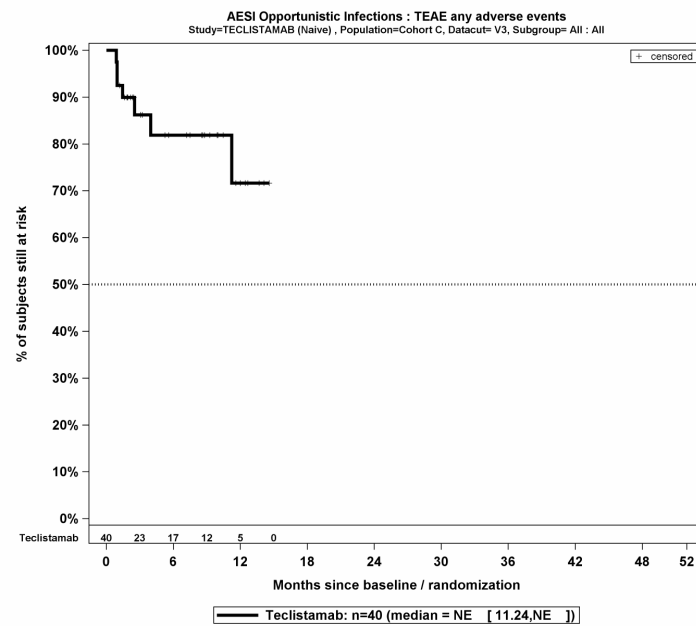
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Opportunistische Infektionen – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (17,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Opportunistische Infektionen – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 1 Ereignis (2,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Opportunistische Infektionen – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (7,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Opportunistische Infektionen – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

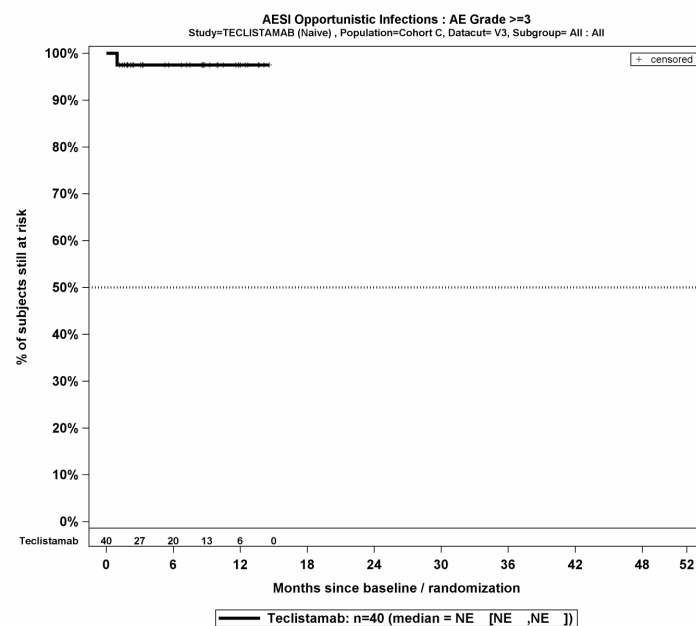
In Abbildung 4-207, Abbildung 4-208, Abbildung 4-209 und Abbildung 4-210 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Opportunistische Infektionen – RP2D BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

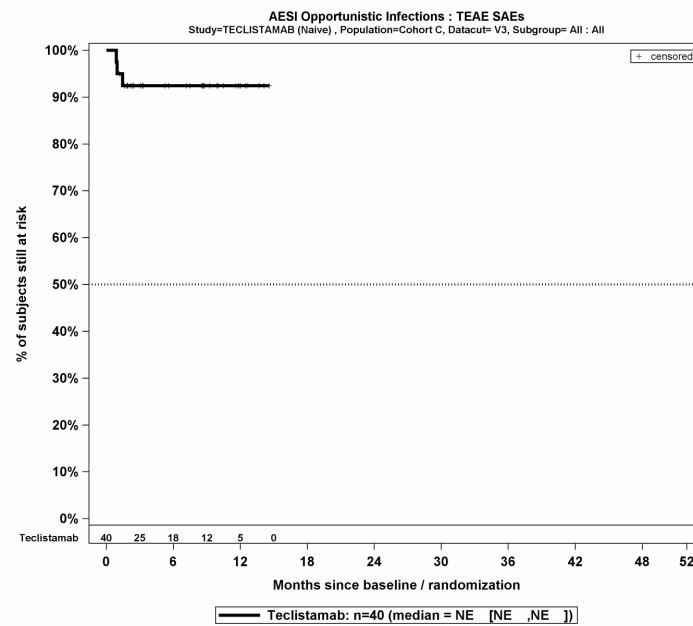
Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Opportunistische Infektionen – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

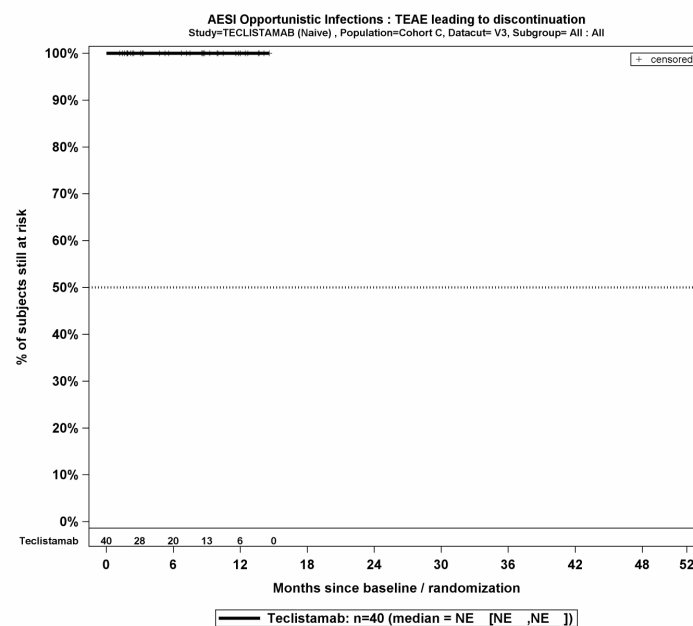
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Opportunistische Infektionen – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Opportunistische Infektionen – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Opportunistische Infektionen – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen

Tabelle 4-145: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	4/165 (2,4%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	2/165 (1,2%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)		

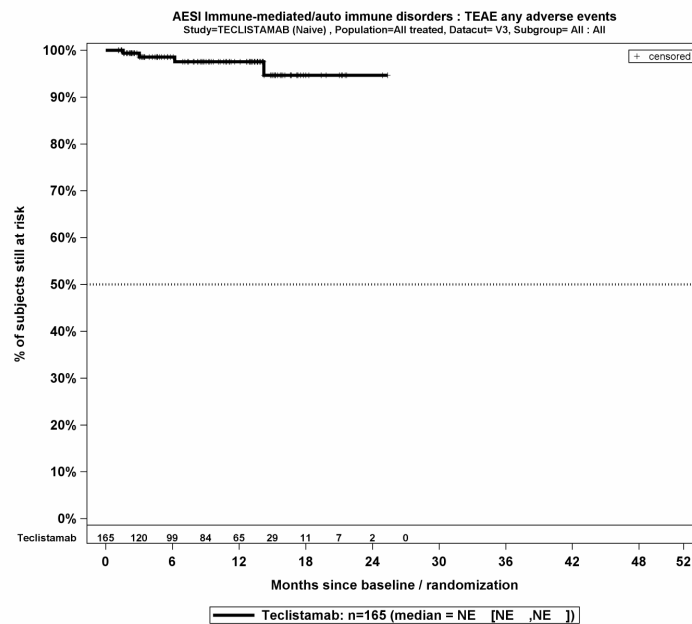
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (2,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-BCMA vorthera*piert im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

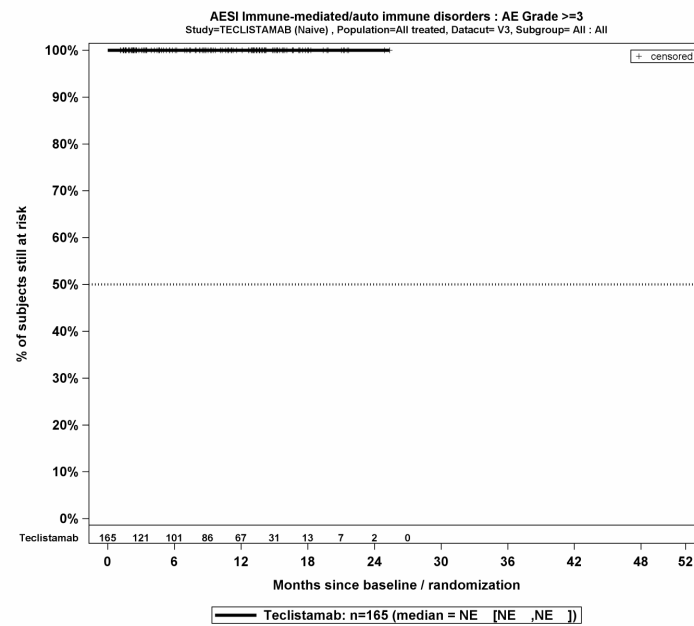
In Abbildung 4-211, Abbildung 4-212, Abbildung 4-213 und Abbildung 4-214 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-BCMA vorthera*piert grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

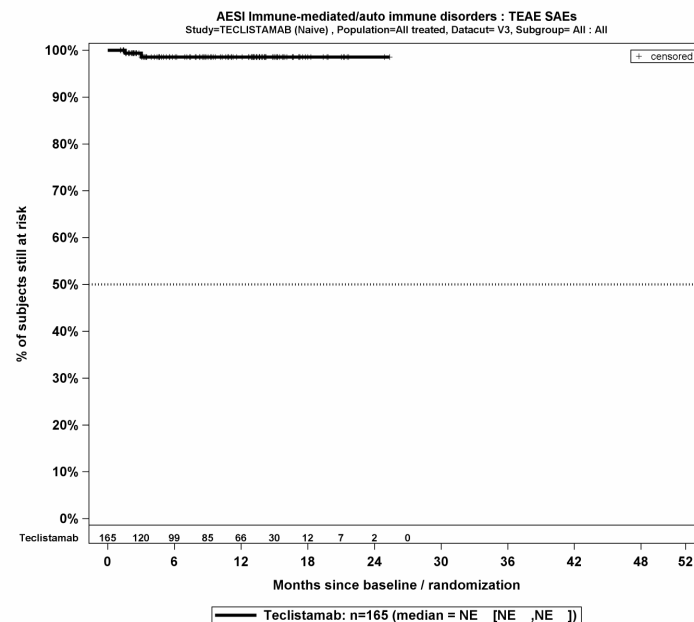
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-BCMA vorthera*piert, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

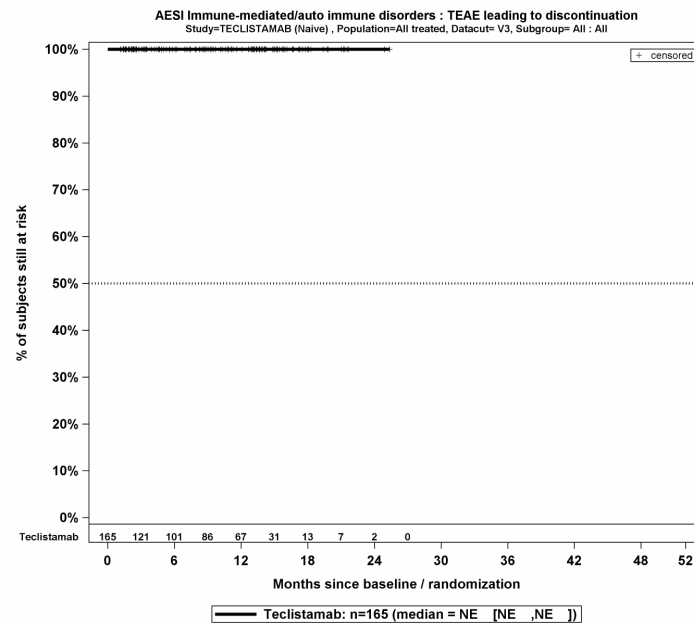
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-BCMA vorhertherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-BCMA vorhertherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-146: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

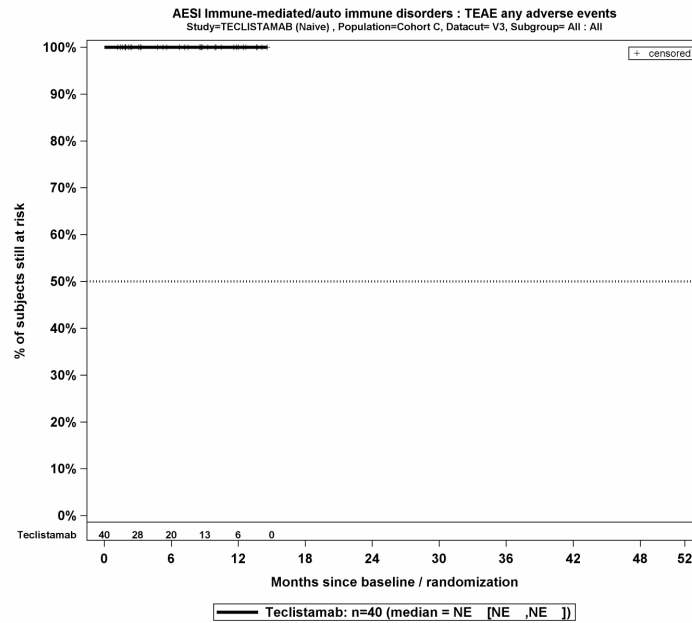
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Immunvermittelte*

Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D BCMA vorththerapiert im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

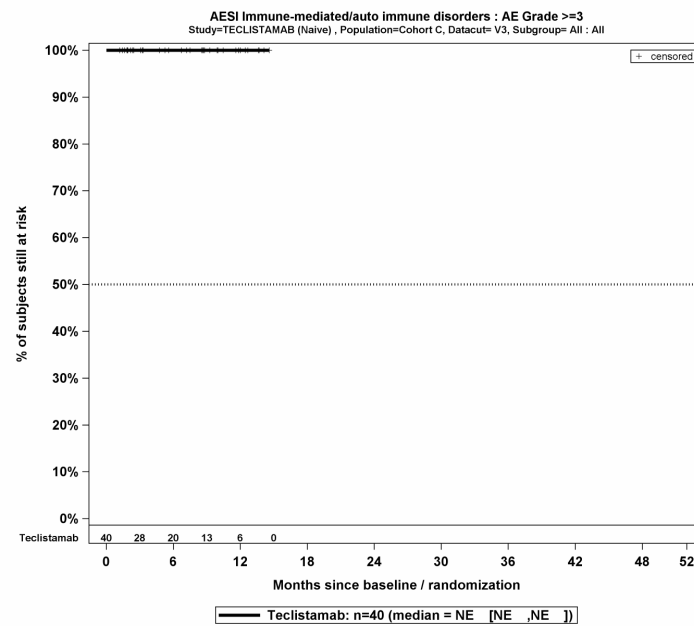
In Abbildung 4-215, Abbildung 4-216, Abbildung 4-217 und Abbildung 4-218 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D BCMA vorththerapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

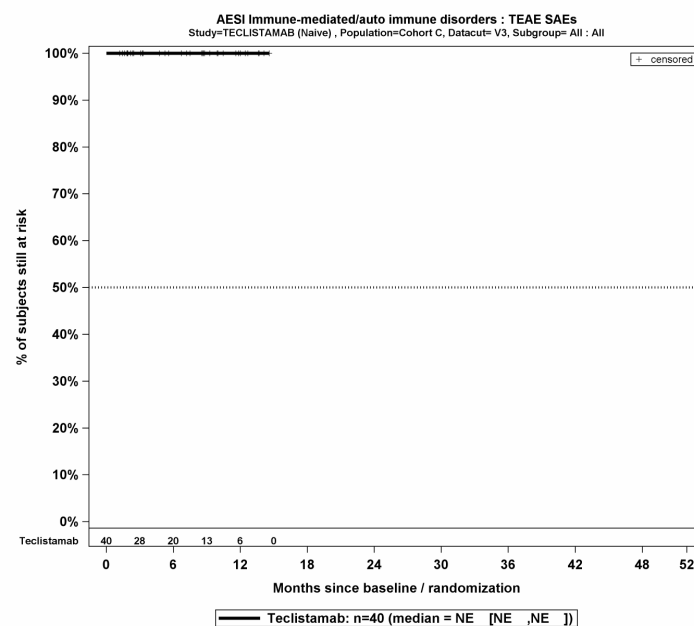
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

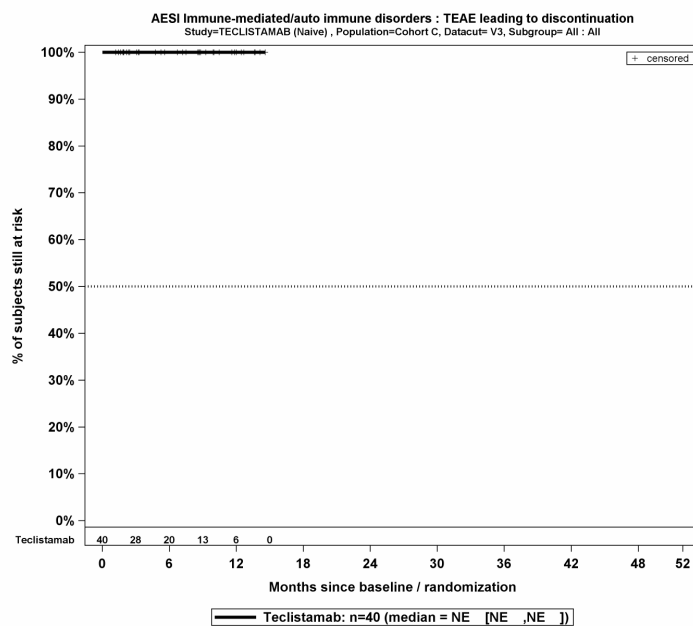
Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D BCMA vorthera­piert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D BCMA vorthera­piert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Immunvermittelte Störungen / Autoimmunstörungen – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Zytopenie

Tabelle 4-147: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Zytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Zytopenie</i>	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	151/165 (91,5%)	0,16 [0,13; 0,20]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	142/165 (86,1%)	0,36 [0,20; 0,72]
Schwerwiegende UE	8/165 (4,8%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population		

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Zytopenie	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)		

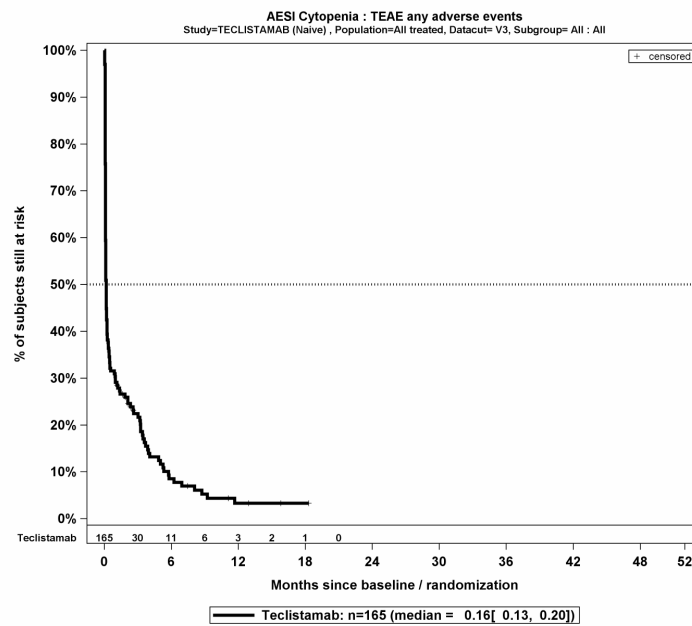
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Zytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 151 Ereignisse (91,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,16 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 142 Ereignisse (86,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,36 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (4,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

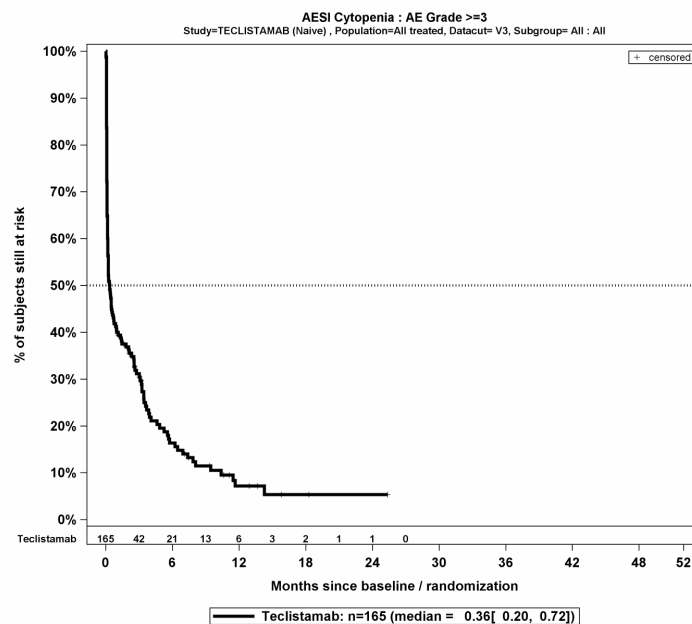
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Zytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

In Abbildung 4-219, Abbildung 4-220, Abbildung 4-221 und Abbildung 4-222 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Zytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



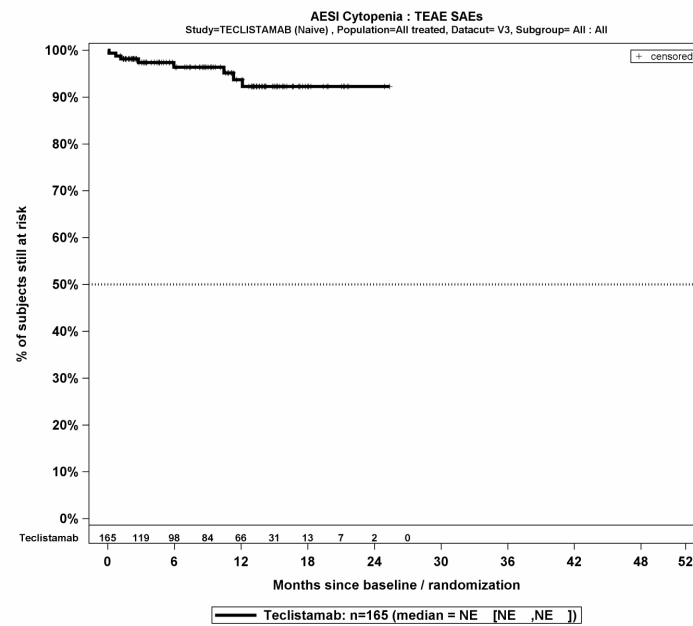
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Zytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



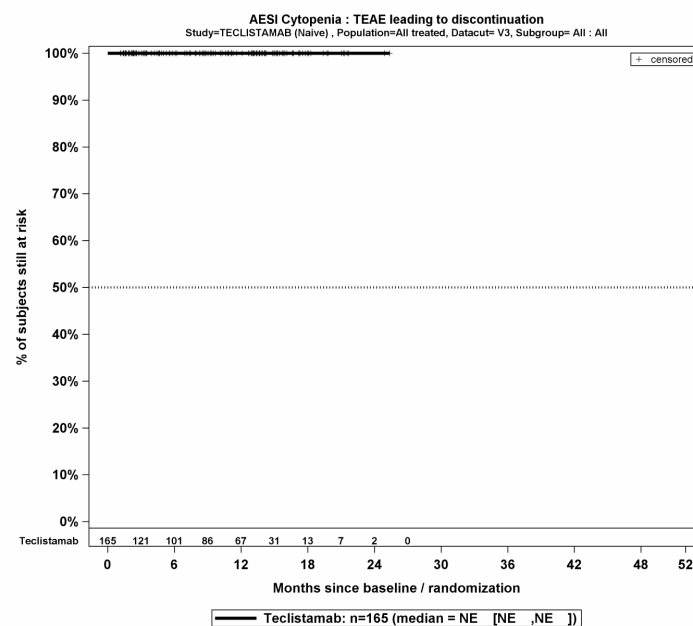
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Zytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-148: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Zytopenie – RP2D BCMA vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Zytopenie	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	35/40 (87,5%)	0,36 [0,10; 0,95]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	34/40 (85,0%)	0,77 [0,16; 1,18]
Schwerwiegende UE	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)		

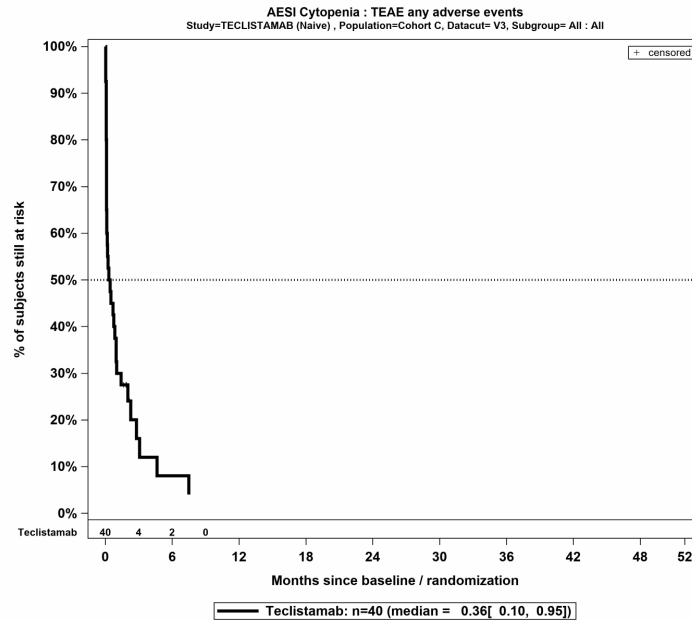
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Zytopenie – RP2D BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 35 Ereignisse (87,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,36 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytopenie – RP2D BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 34 Ereignisse (85,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,77 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zytopenie – RP2D BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (12,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Zytopenie – RP2D BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

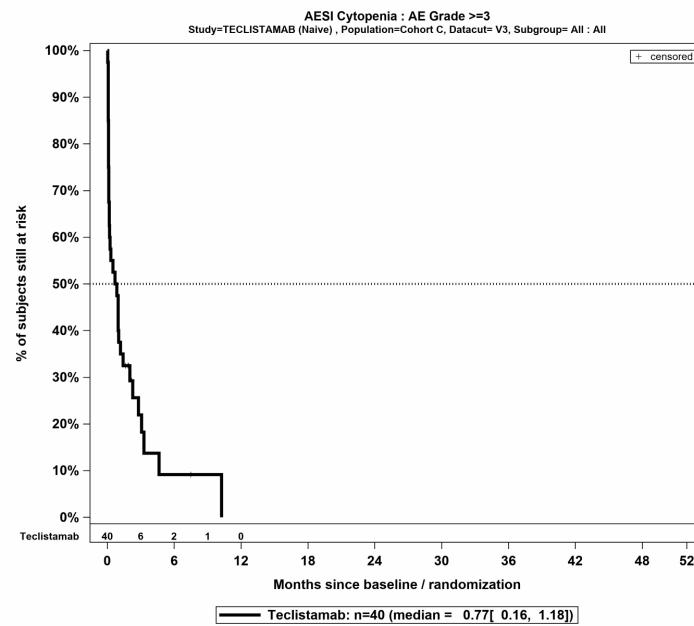
In Abbildung 4-223, Abbildung 4-224, Abbildung 4-225 und Abbildung 4-226 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Zytopenie – RP2D BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

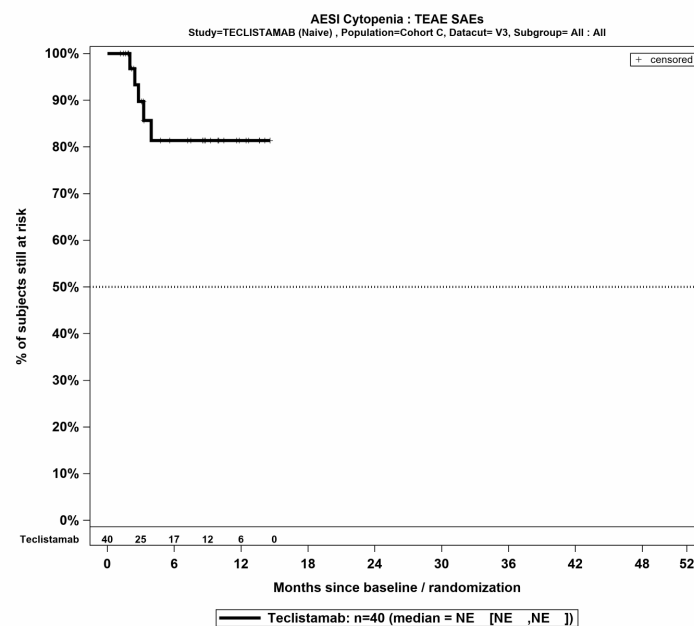
Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Zytopenie – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

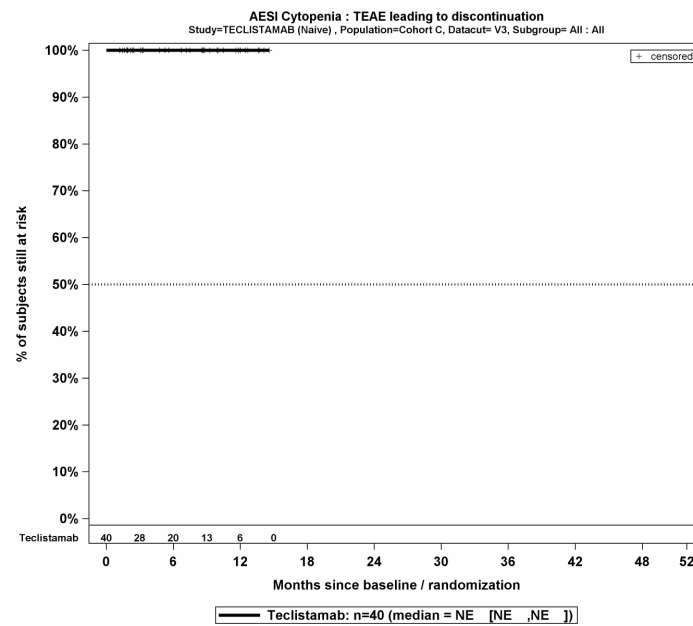
Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytopenie – RP2D BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zytopenie – RP2D BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Zytopenie – RP2D BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Anämie

Tabelle 4-149: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Anämie – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Anämie</i>	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	86/165 (52,1%)	9,23 [1,18; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	61/165 (37,0%)	NA [16,10; NA]
Schwerwiegende UE	1/165 (0,6%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population		

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Anämie</i>	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)		

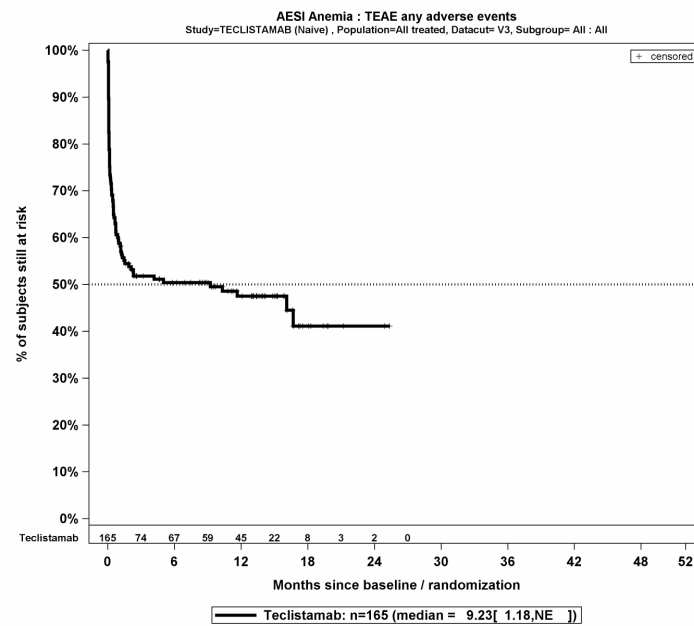
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Anämie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 86 Ereignisse (52,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,23 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Anämie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 61 Ereignisse (37,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Anämie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Anämie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

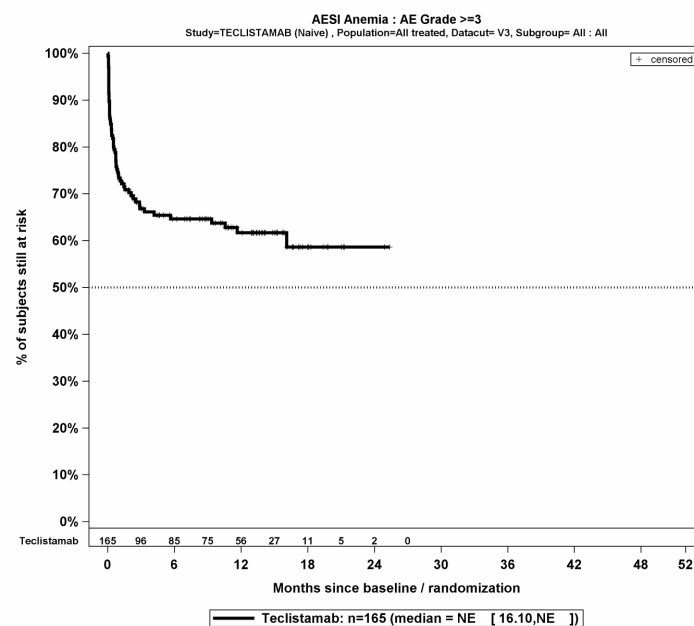
In Abbildung 4-227, Abbildung 4-228, Abbildung 4-229 und Abbildung 4-230 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Anämie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

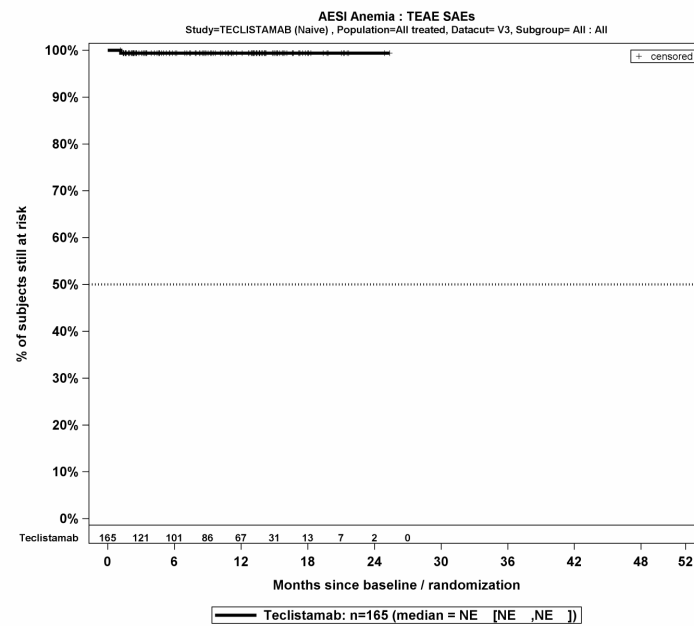
Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Anämie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

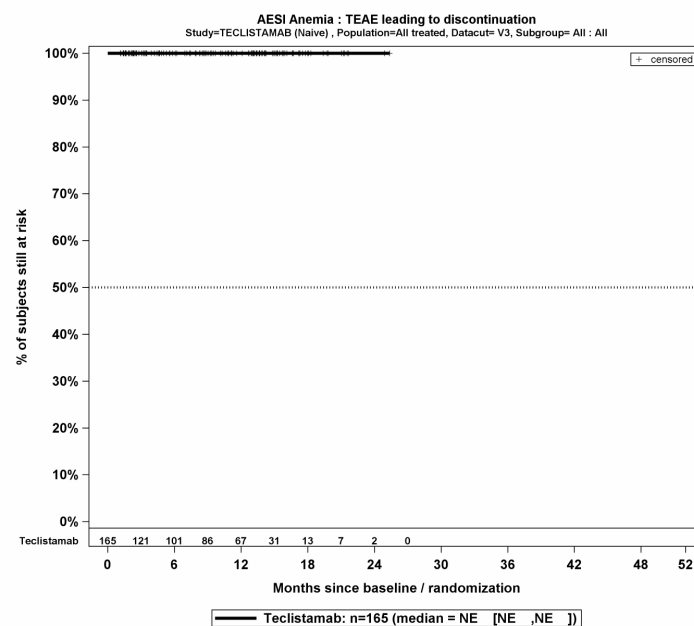
Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Anämie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Anämie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Anämie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-150: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Anämie – RP2D BCMA vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Anämie	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	20/40 (50,0%)	2,79 [0,72; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	14/40 (35,0%)	NA [2,79; NA]
Schwerwiegende UE	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)		

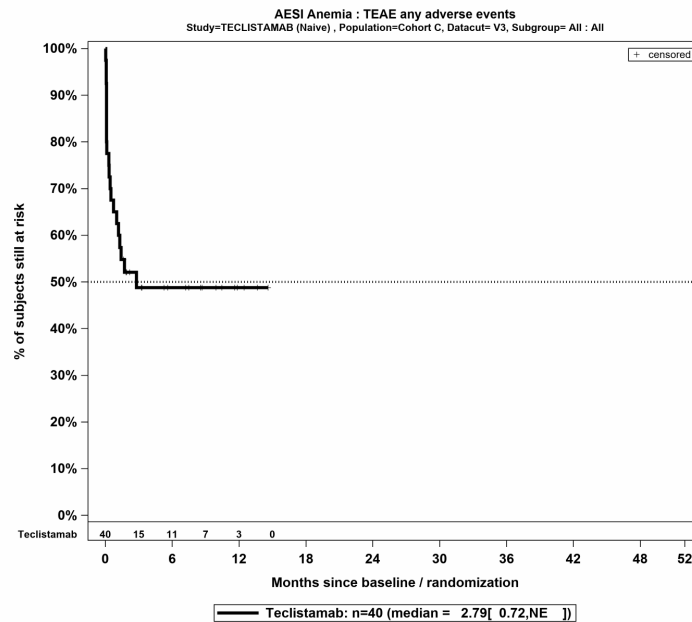
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Anämie – RP2D BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 20 Ereignisse (50,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,79 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Anämie – RP2D BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (35,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Anämie – RP2D BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (5,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Anämie – RP2D BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

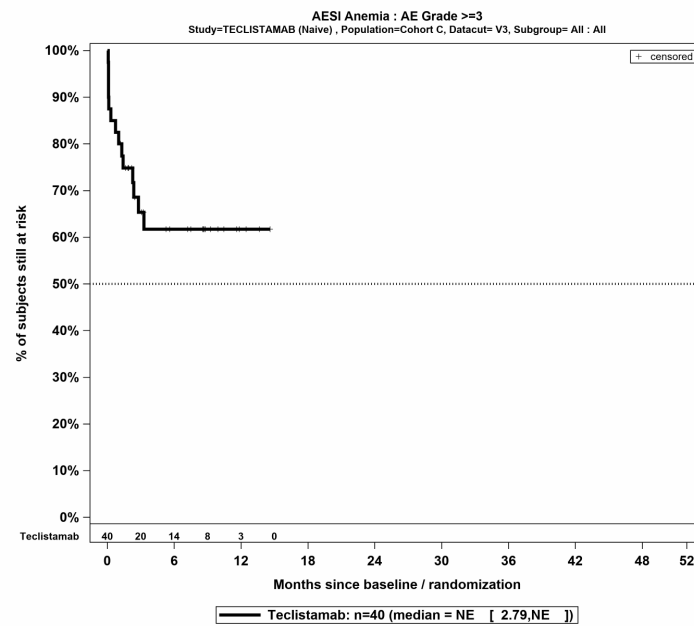
In Abbildung 4-231, Abbildung 4-232, Abbildung 4-233 und Abbildung 4-234 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Anämie – RP2D BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

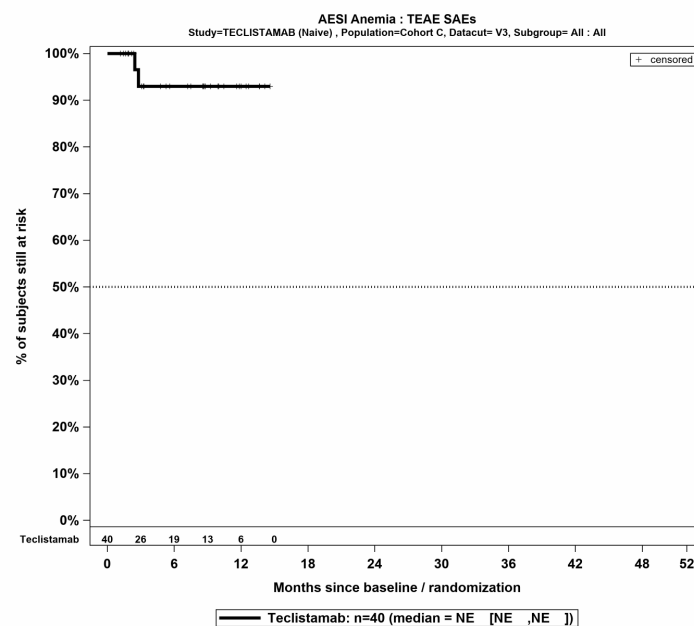
Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Anämie – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

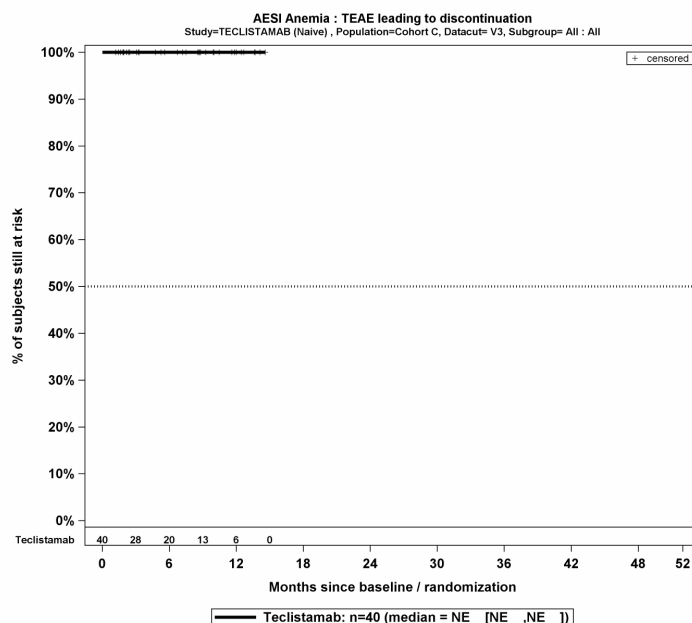
Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Anämie – RP2D BCMA vorthera*piert, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Anämie – RP2D BCMA vorthera*piert, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Anämie – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Neutropenie

Tabelle 4-151: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Neutropenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Neutropenie	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	117/165 (70,9 %)	2,56 [2,07; 3,19]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	106/165 (64,2 %)	3,42 [2,73; 4,07]
Schwerwiegende UE	2/165 (1,2 %)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/165 (0,0 %)	NA [NA; NA]
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</p>		

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Neutropenie	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)		

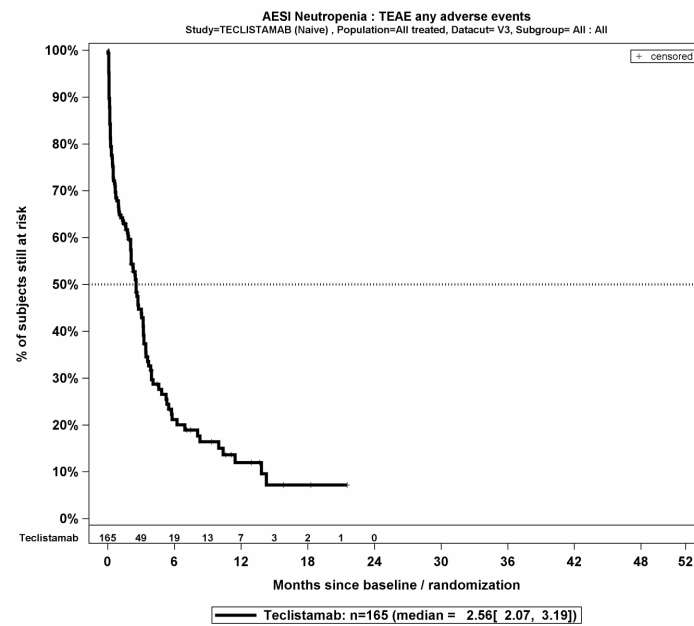
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neutropenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 117 Ereignisse (70,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,56 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neutropenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 106 Ereignisse (64,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,42 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neutropenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neutropenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

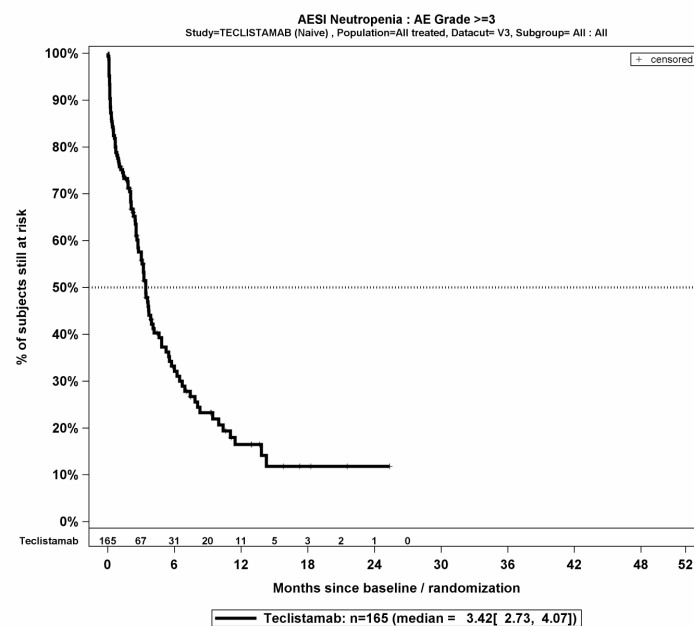
In Abbildung 4-235, Abbildung 4-236, Abbildung 4-237 und Abbildung 4-238 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Neutropenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

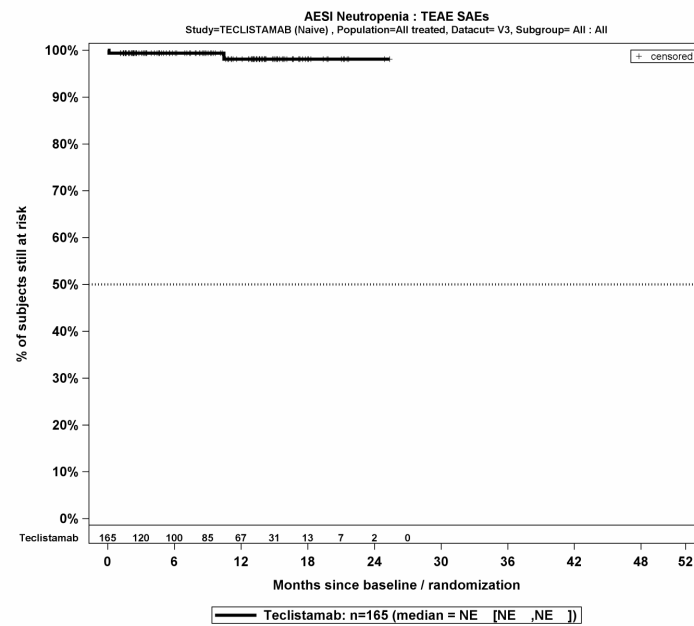
Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neutropenie – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

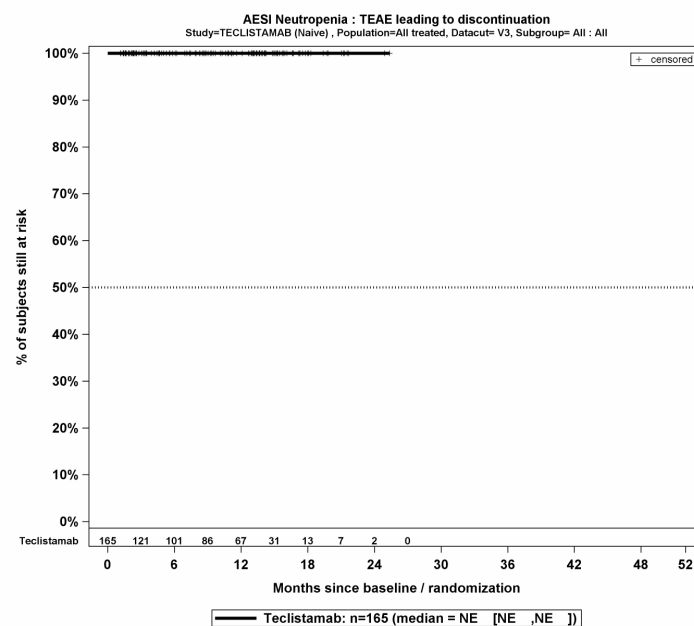
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neutropenie – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neutropenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neutropenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-152: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Neutropenie – RP2D BCMA vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Neutropenie	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	27/40 (67,5%)	2,27 [0,95; 3,25]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	25/40 (62,5%)	2,79 [1,25; 4,63]
Schwerwiegende UE	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)		

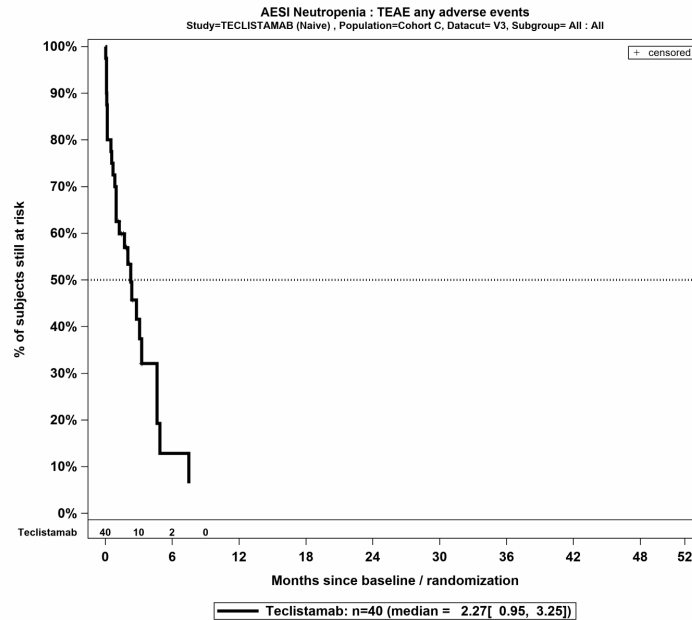
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neutropenie – RP2D BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 27 Ereignisse (67,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,27 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neutropenie – RP2D BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 25 Ereignisse (62,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,79 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neutropenie – RP2D BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neutropenie – RP2D BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

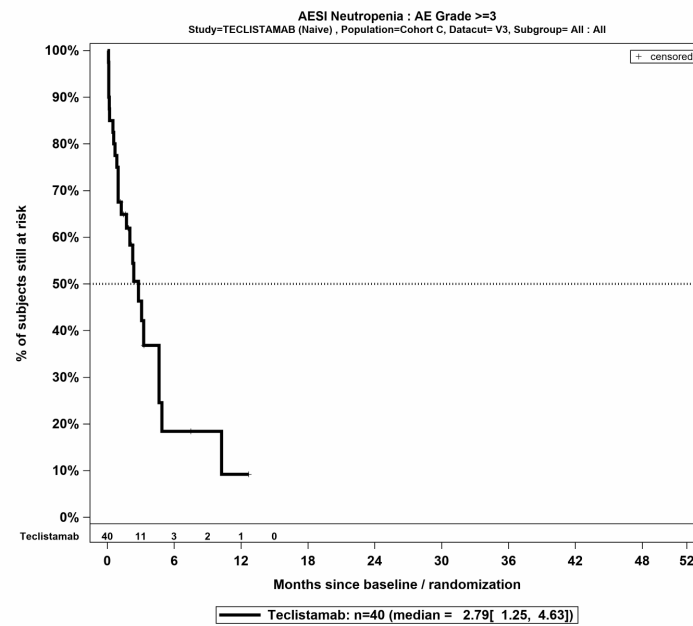
In Abbildung 4-239, Abbildung 4-240, Abbildung 4-241 und Abbildung 4-242 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Neutropenie – RP2D BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

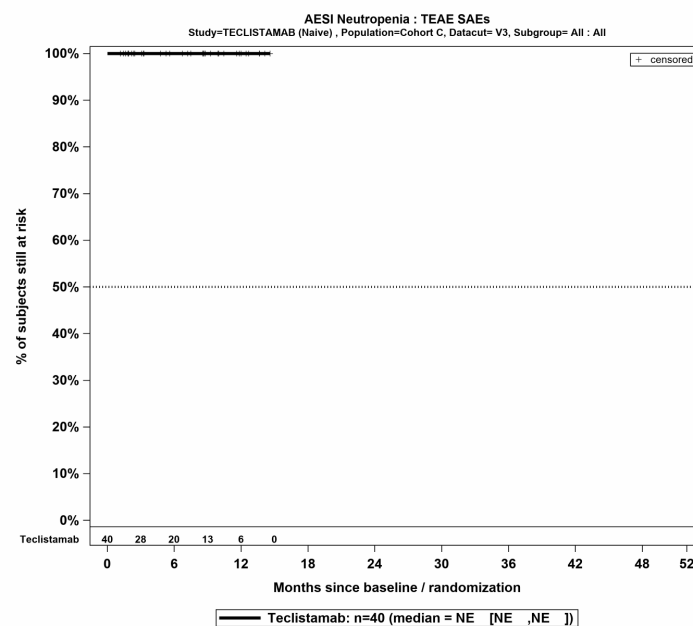
Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neutropenie – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

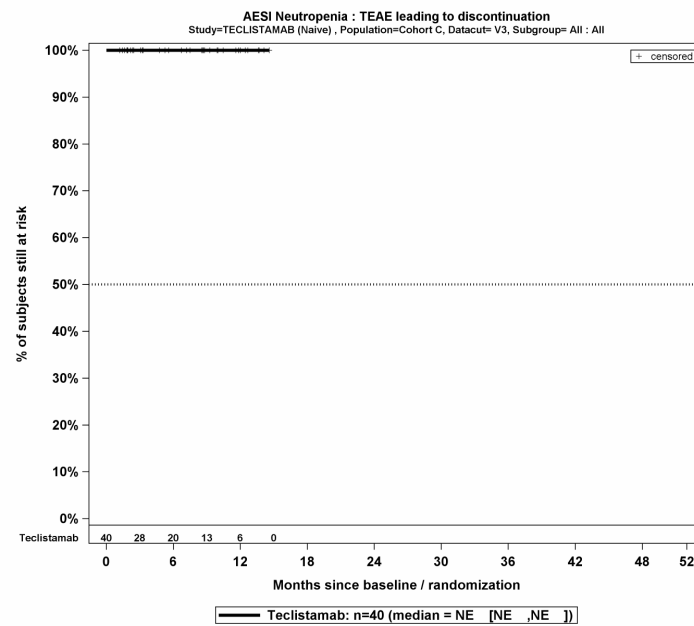
Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neutropenie – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neutropenie – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neutropenie – RP2D BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Thrombozytopenie

Tabelle 4-153: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	66/165 (40,0%)	20,53 [20,53; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	35/165 (21,2%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</p>		

Studie MajesTEC-1		
RP2D nicht-BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis		
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)		

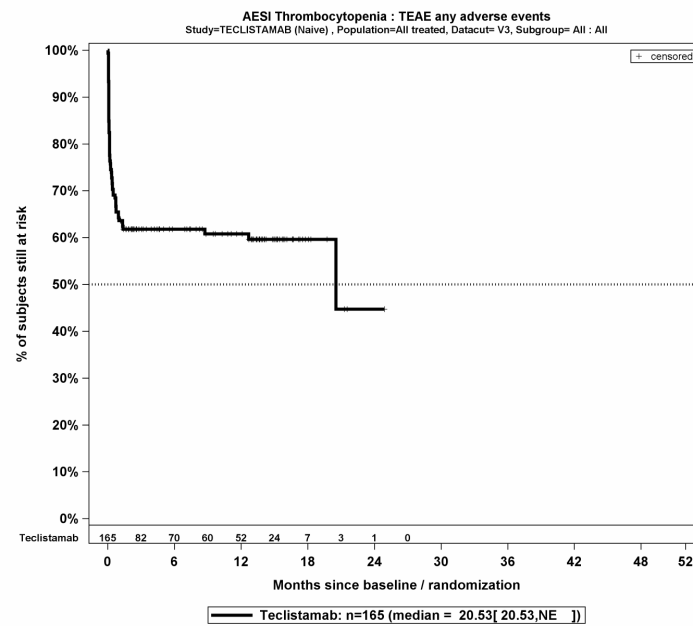
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Thrombozytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 66 Ereignisse (40,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 20,53 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Thrombozytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 35 Ereignisse (21,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Thrombozytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

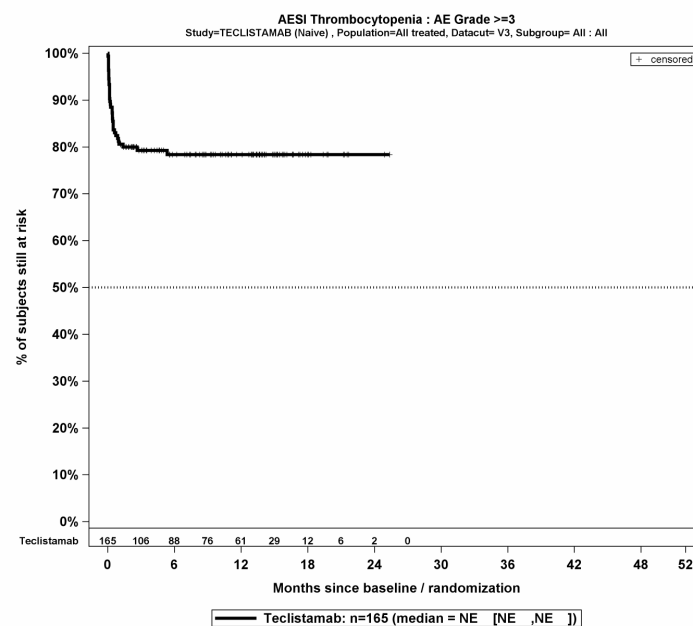
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Thrombozytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

In Abbildung 4-243, Abbildung 4-244, Abbildung 4-245 und Abbildung 4-246 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



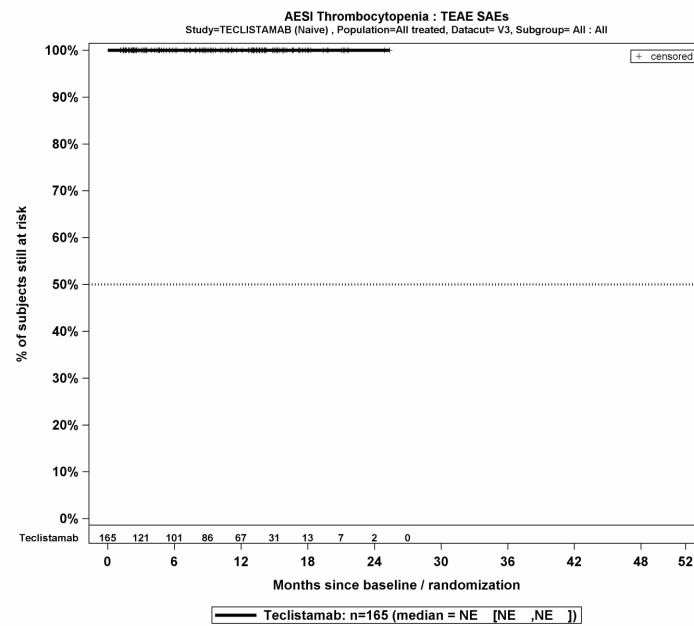
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Thrombozytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

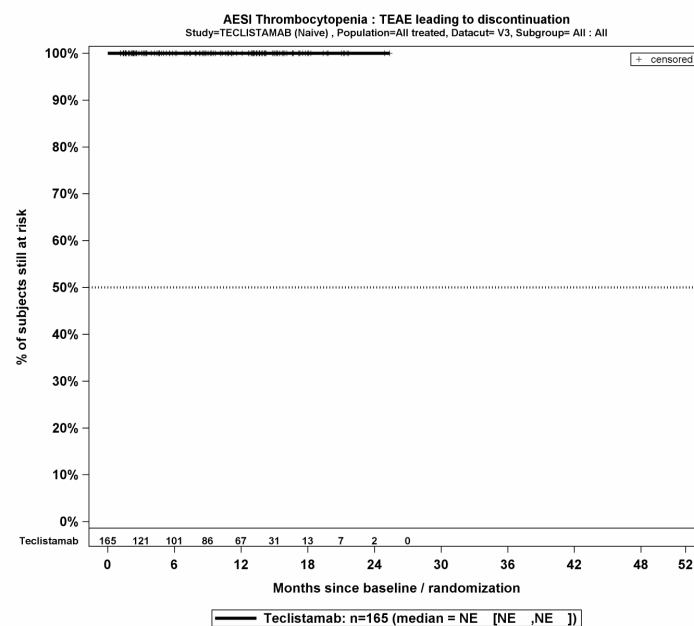
Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – Thrombozytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Thrombozytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Thrombozytopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-154: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	18/40 (45,0%)	NA [0,69; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	12/40 (30,0%)	NA [4,43; NA]
Schwerwiegende UE	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)		

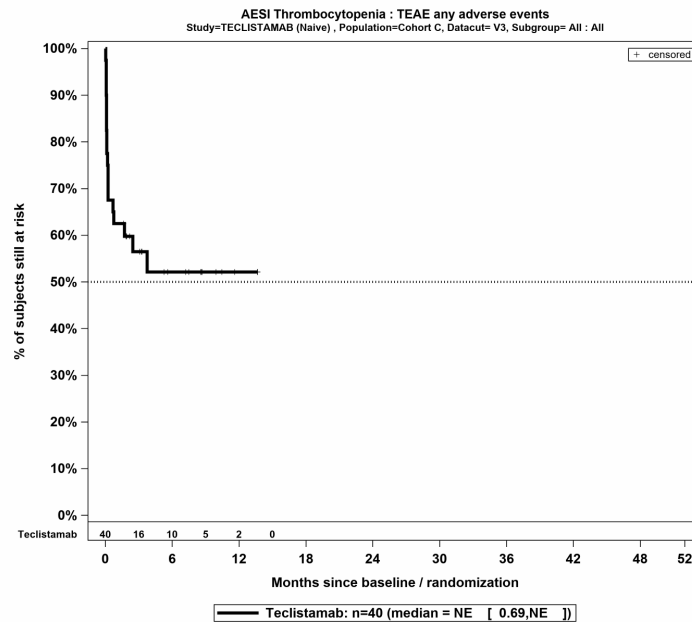
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Thrombozytopenie – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (45,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Thrombozytopenie – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (30,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Thrombozytopenie – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Thrombozytopenie – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

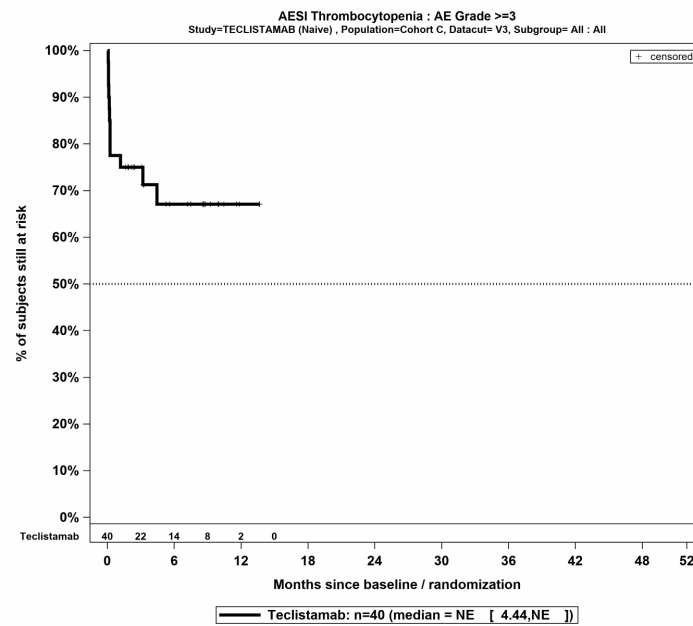
In Abbildung 4-247, Abbildung 4-248, Abbildung 4-249 und Abbildung 4-250 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie – RP2D BCMA vorthherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

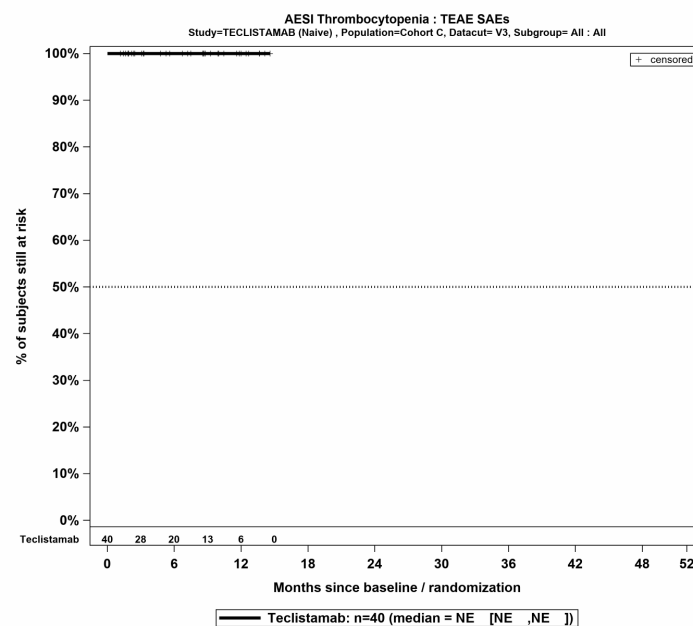
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Thrombozytopenie – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



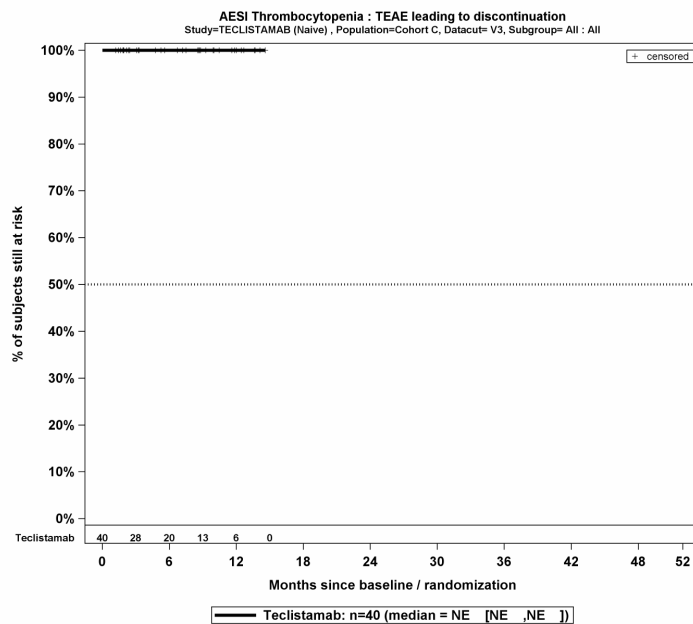
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Thrombozytopenie – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Thrombozytopenie – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Thrombozytopenie – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Lymphopenie

Tabelle 4-155: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Lymphopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Lymphopenie</i>	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	57/165 (34,5%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	54/165 (32,7%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode		

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Lymphopenie	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)		

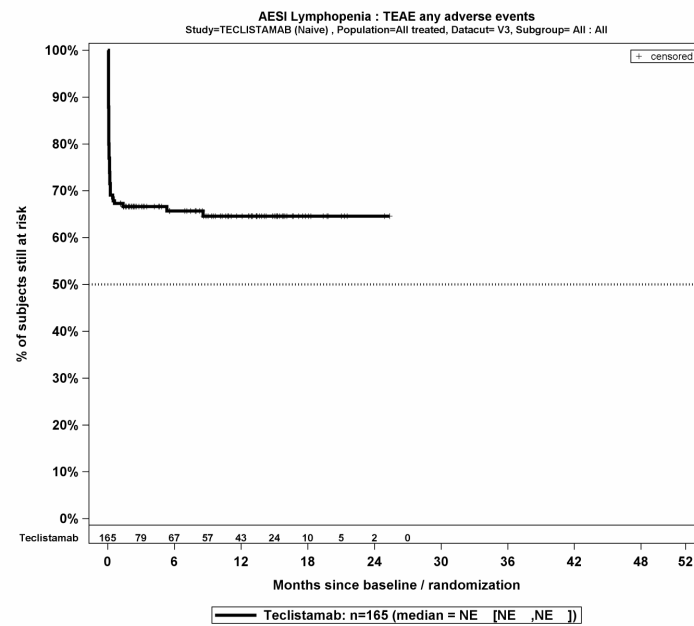
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Lymphopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 57 Ereignisse (34,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Lymphopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 54 Ereignisse (32,7 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Lymphopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Lymphopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

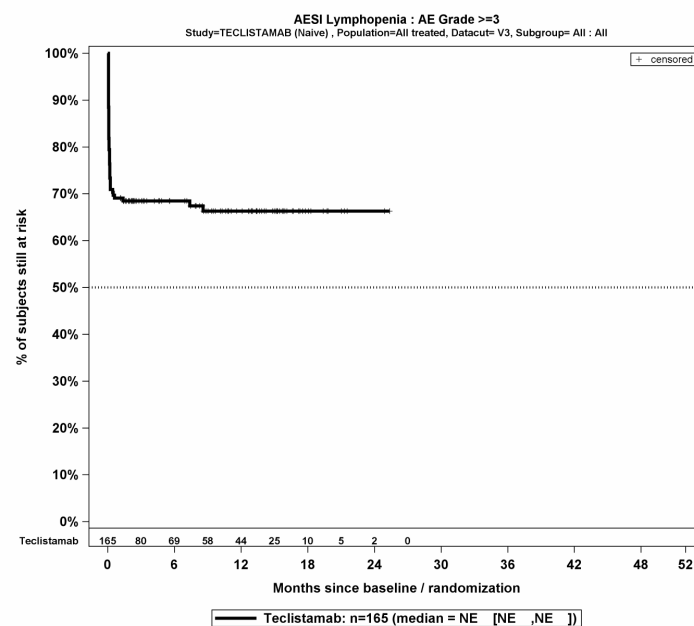
In Abbildung 4-251, Abbildung 4-252, Abbildung 4-253 und Abbildung 4-254 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Lymphopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

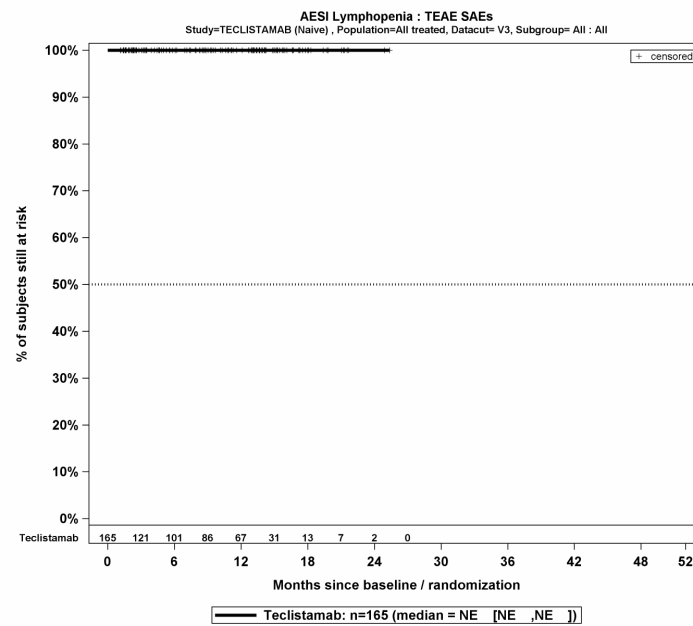
Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Lymphopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

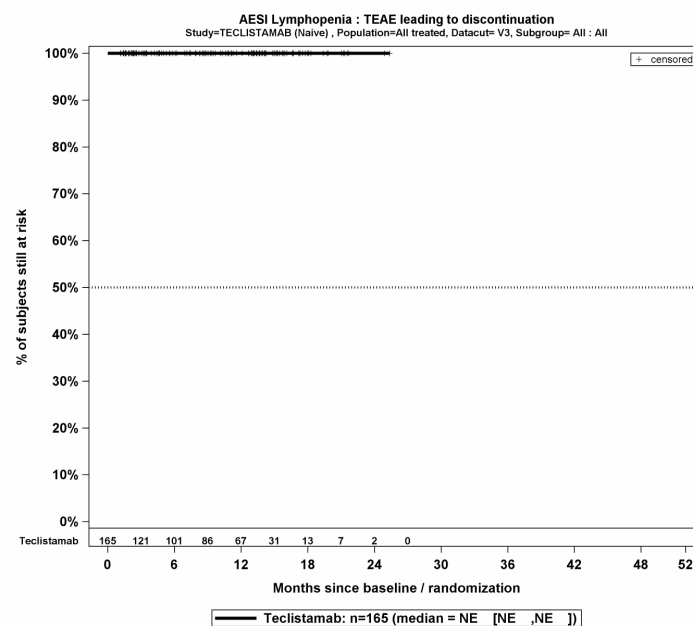
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Lymphopenie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Lymphopenie – RP2D nicht-BCMA vorthorapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Lymphopenie – RP2D nicht-BCMA vorthorapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-156: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Lymphopenie – RP2D BCMA vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Lymphopenie	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	18/40 (45,0%)	NA [0,30; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	17/40 (42,5%)	NA [0,46; NA]
Schwerwiegende UE	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)		

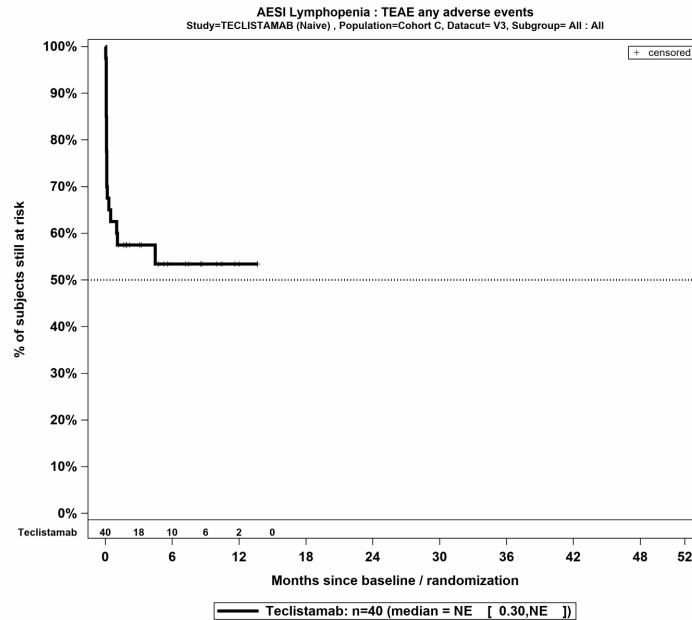
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Lymphopenie – RP2D BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (45,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Lymphopenie – RP2D BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 17 Ereignisse (42,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Lymphopenie – RP2D BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Lymphopenie – RP2D BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

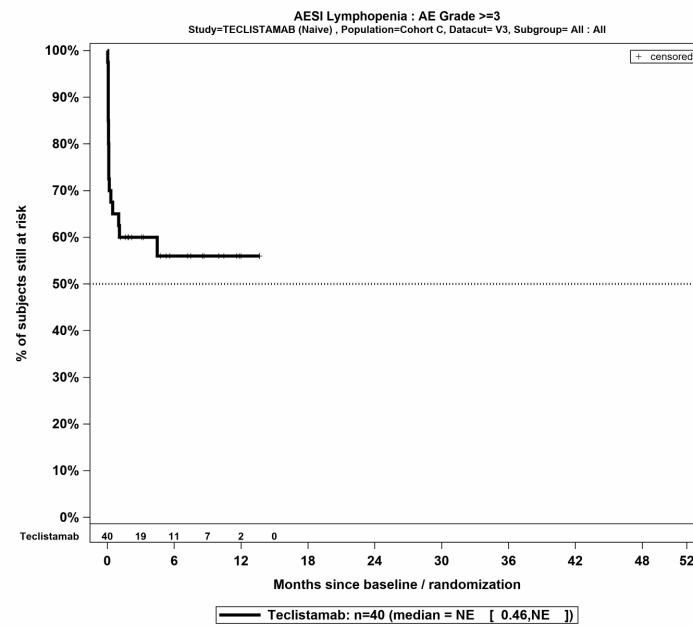
In Abbildung 4-255, Abbildung 4-256, Abbildung 4-257 und Abbildung 4-258 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Lymphopenie – RP2D BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

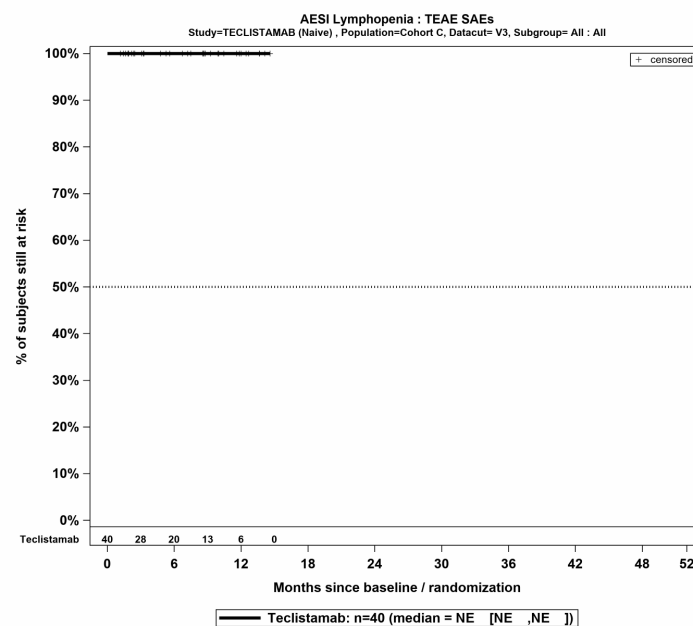
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Lymphopenie – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



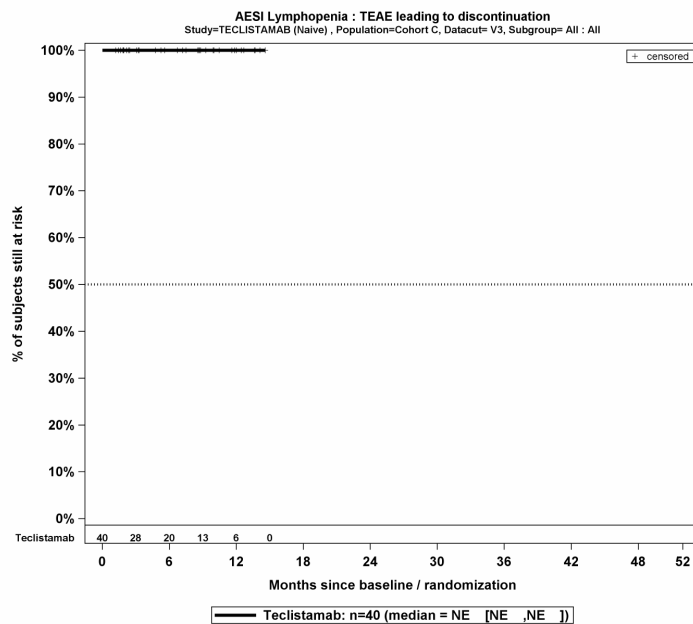
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Lymphopenie – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Lymphopenie – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Lymphopenie – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

COVID-19

Tabelle 4-157: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – COVID-19– RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>COVID-19</i>	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	29/165 (17,6%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	21/165 (12,7%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	24/165 (14,5%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode		

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – COVID-19	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)		

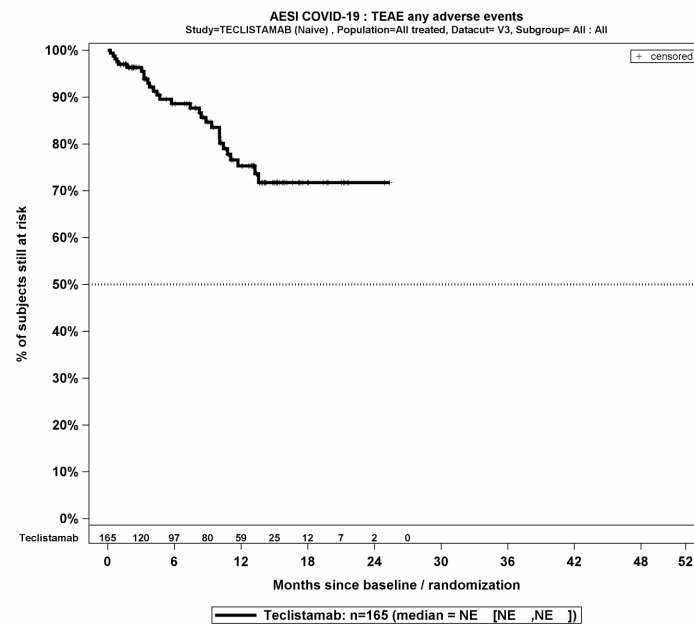
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – COVID-19 – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 29 Ereignisse (17,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – COVID-19 – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (12,7 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – COVID-19 – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (14,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – COVID-19 – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

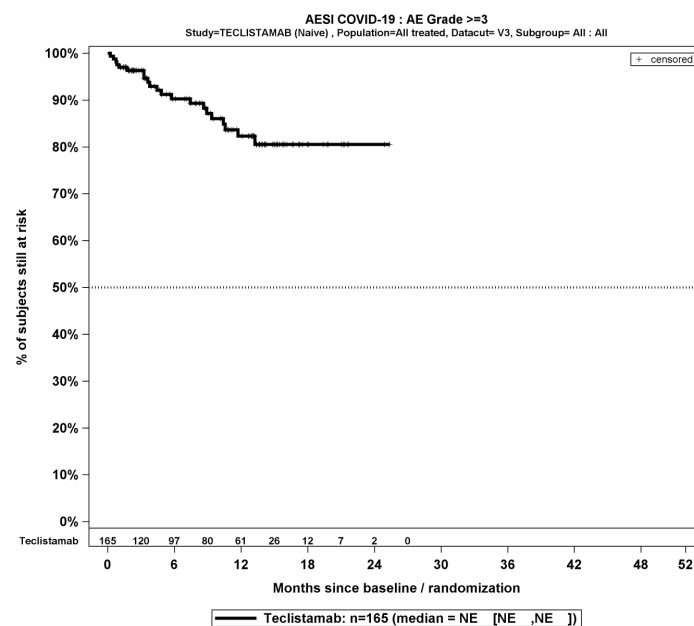
In Abbildung 4-259, Abbildung 4-260, Abbildung 4-261 und Abbildung 4-262 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – COVID-19 – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

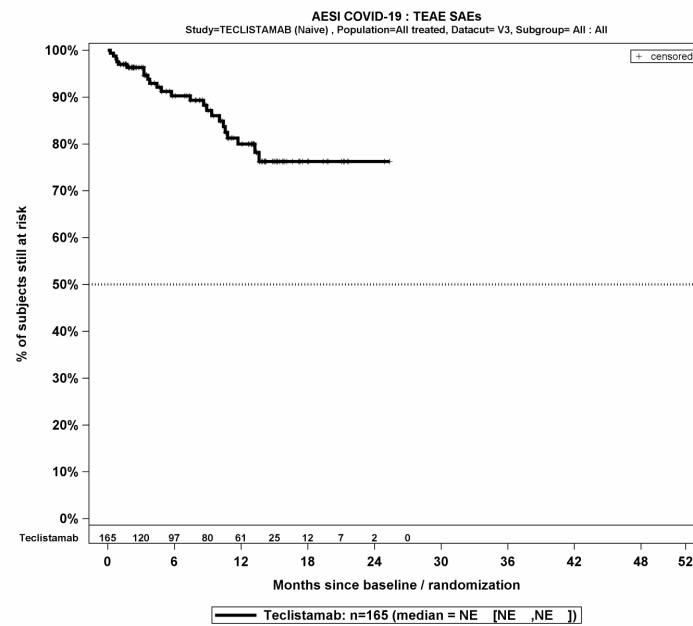
Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – COVID-19 – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

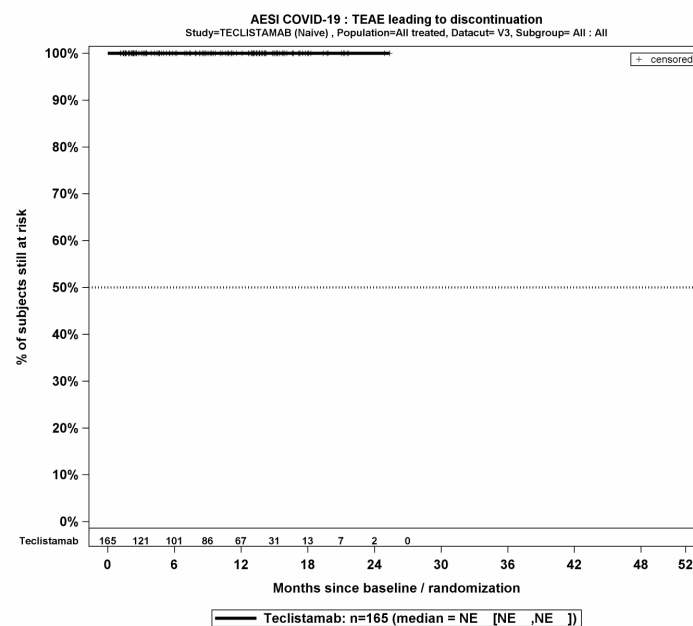
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – COVID-19 – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – COVID-19 – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – COVID-19 – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-158: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – COVID-19 – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – COVID-19	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	5/40 (12,5%)	NA [11,30; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	3/40 (7,5%)	NA [12,03; NA]
Schwerwiegende UE	4/40 (10,0%)	NA [12,03; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)		

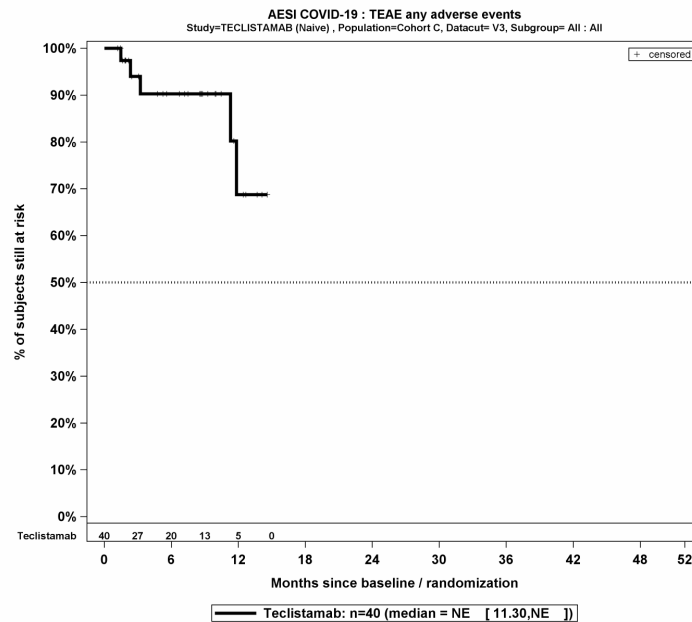
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – COVID-19 – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (12,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – COVID-19 – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (7,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – COVID-19 – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (10,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

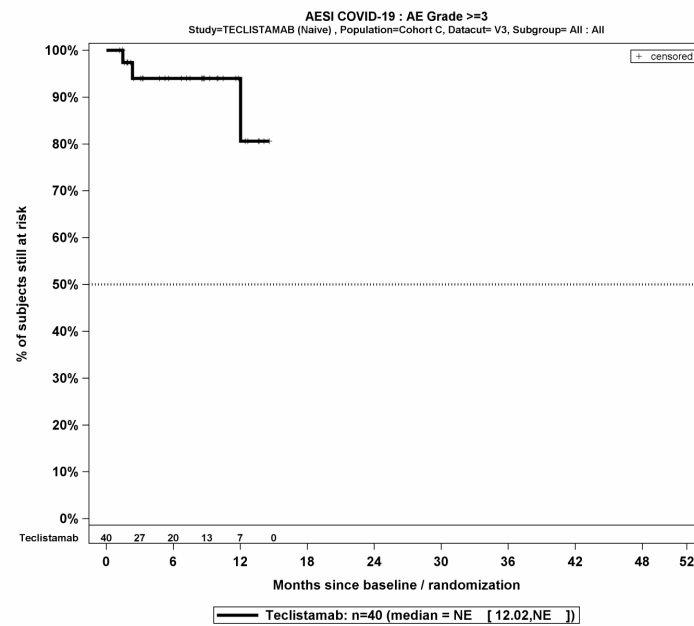
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – COVID-19 – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

In Abbildung 4-263, Abbildung 4-264, Abbildung 4-265 und Abbildung 4-266 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – COVID-19 – RP2D BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

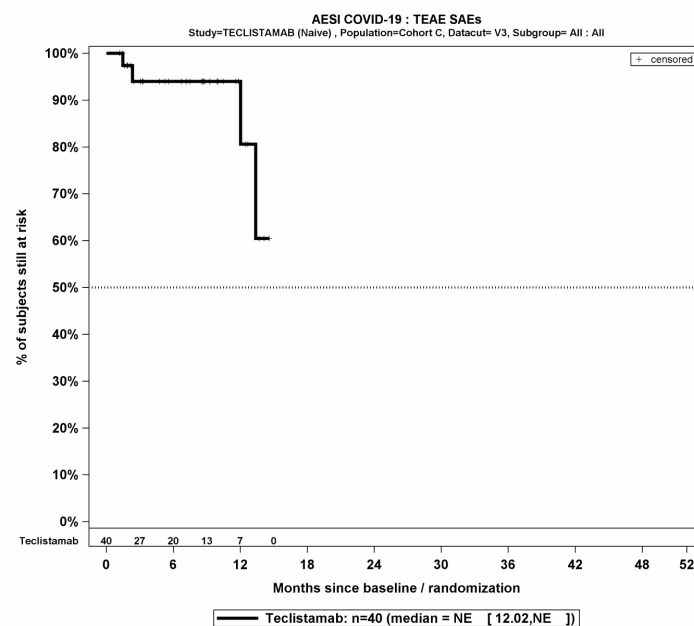
Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – COVID-19 – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

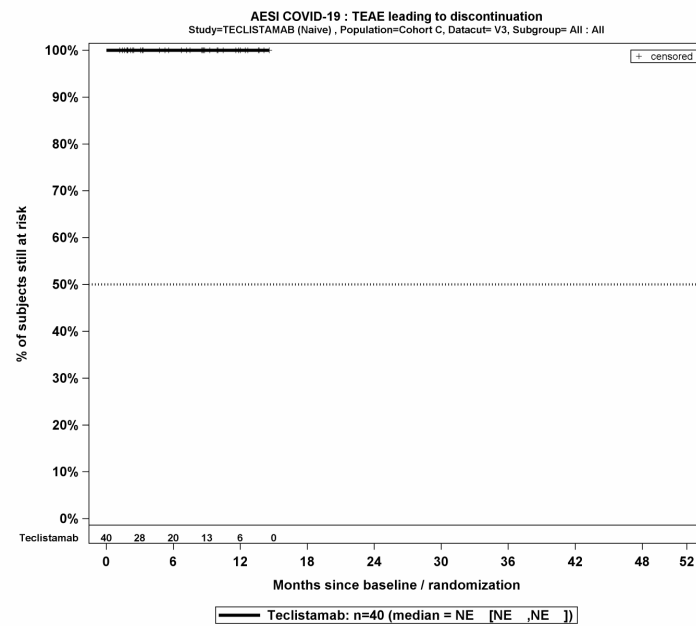
Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – COVID-19– RP2D BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – COVID-19 – RP2D BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – COVID-19 – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Tabelle 4-159: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	119/165 (72,1%)	0,13 [0,10; 0,16]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	1/165 (0,6%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	14/165 (8,5%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 119 Ereignisse (72,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,13 Monate.

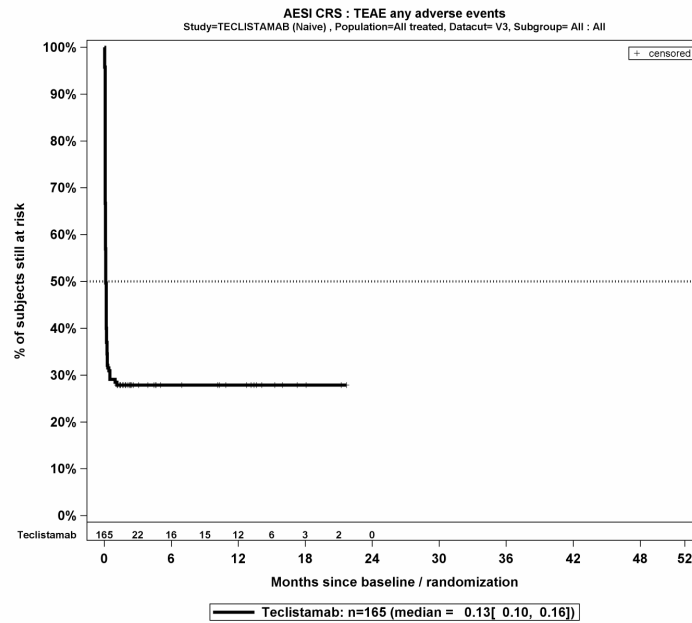
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (8,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen* –

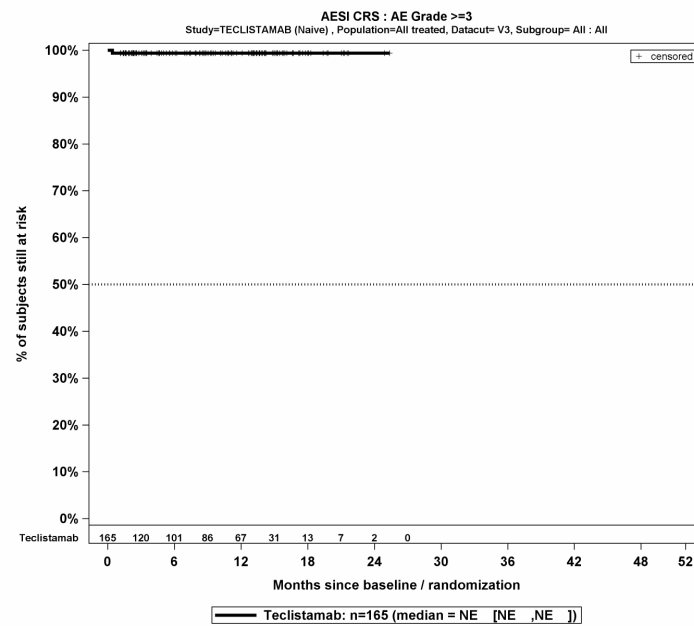
Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-BCMA vortherapiert im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

In Abbildung 4-267, Abbildung 4-268, Abbildung 4-269 und Abbildung 4-270 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

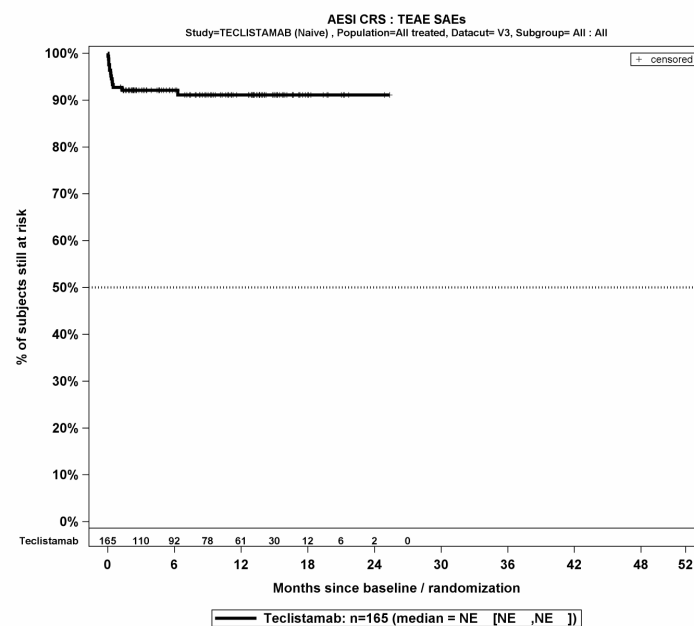
Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

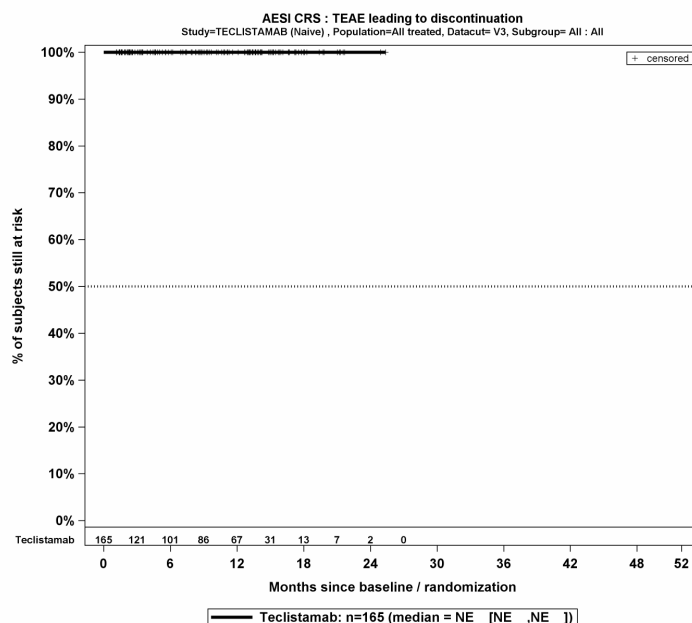
Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-160: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D BCMA vorthherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorthherapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i>	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	26/40 (65,0%)	0,20 [0,10; 0,26]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode		

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)		

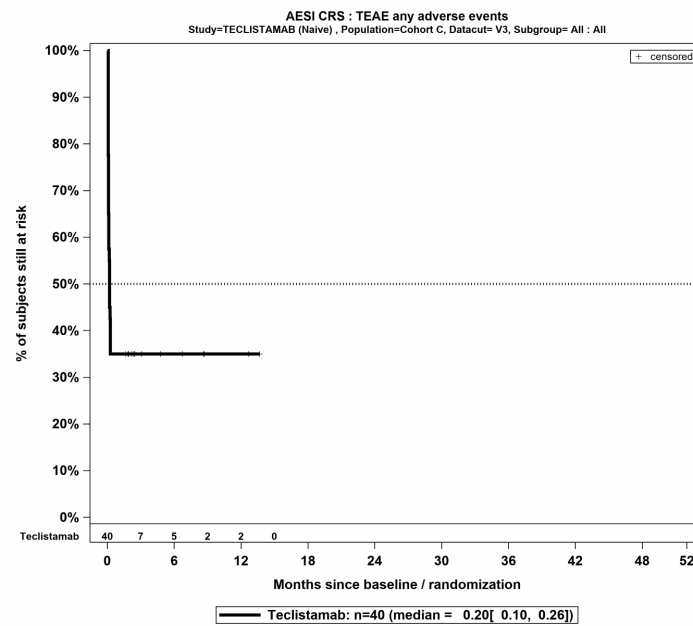
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 26 Ereignisse (65,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,20 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (7,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

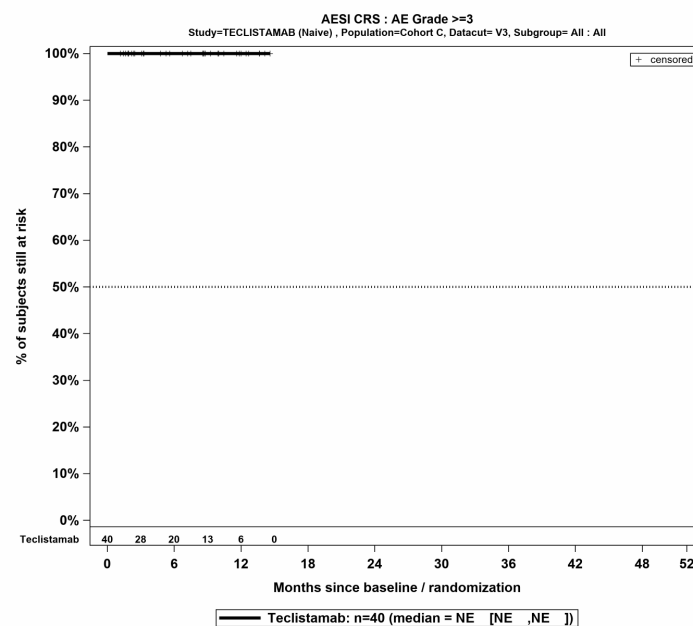
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

In Abbildung 4-271, Abbildung 4-272, Abbildung 4-273 und Abbildung 4-274 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



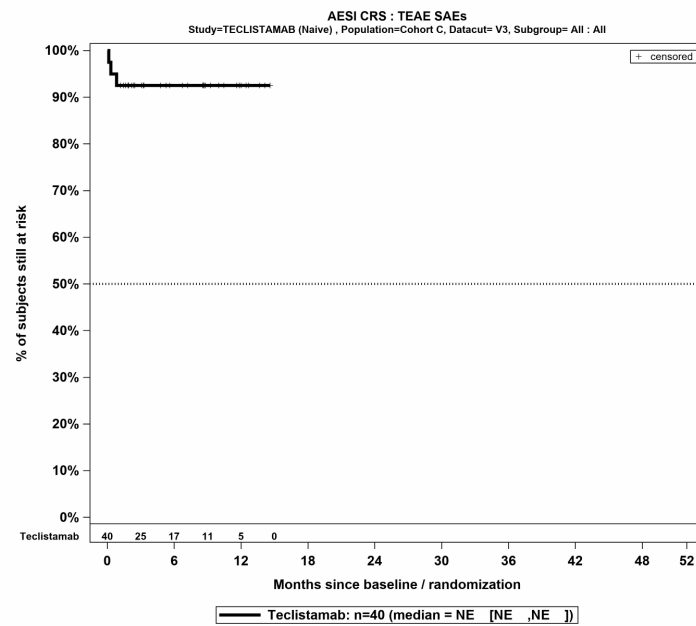
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



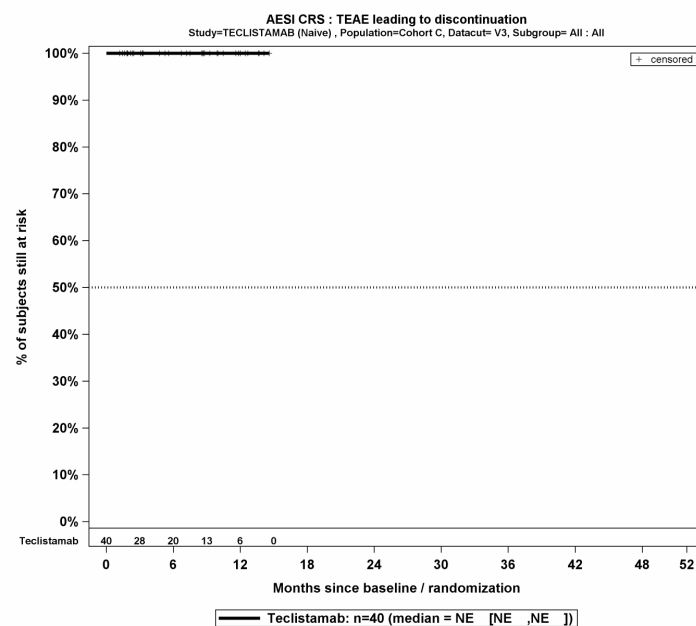
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Zytokin-Freisetzungssyndrom – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

NeurotoxizitätTabelle 4-161: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	24/165 (14,5%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	1/165 (0,6%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	2/165 (1,2%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neurotoxizität – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (14,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

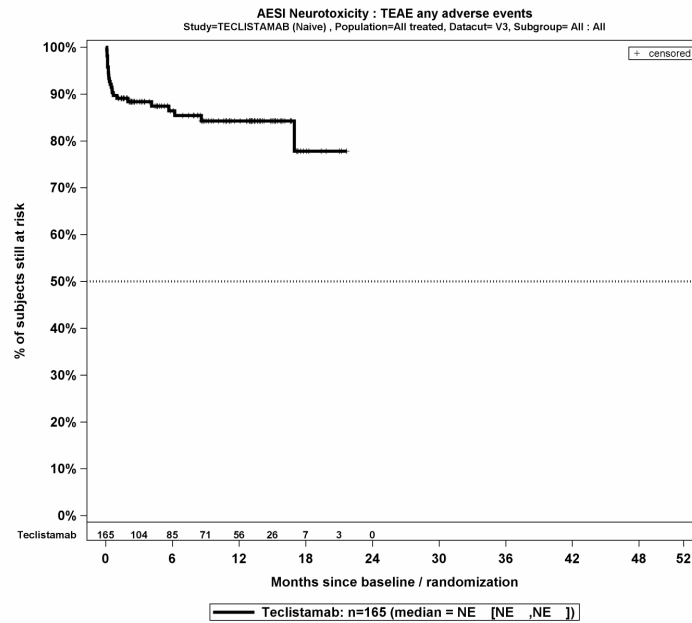
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurotoxizität – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neurotoxizität – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neurotoxizität – RP2D*

*nicht-BCMA vorthera*piert im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

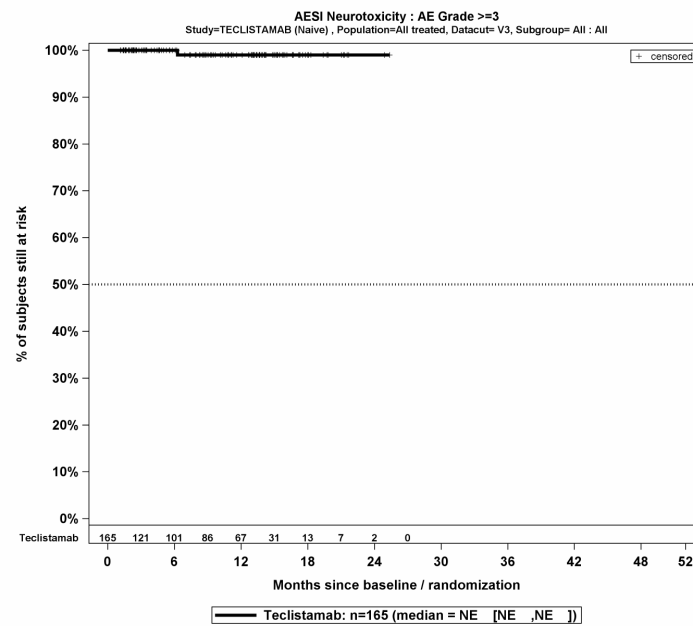
In Abbildung 4-306, Abbildung 4-307, Abbildung 4-308 und Abbildung 4-309 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität – RP2D nicht-BCMA vorthera*piert grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

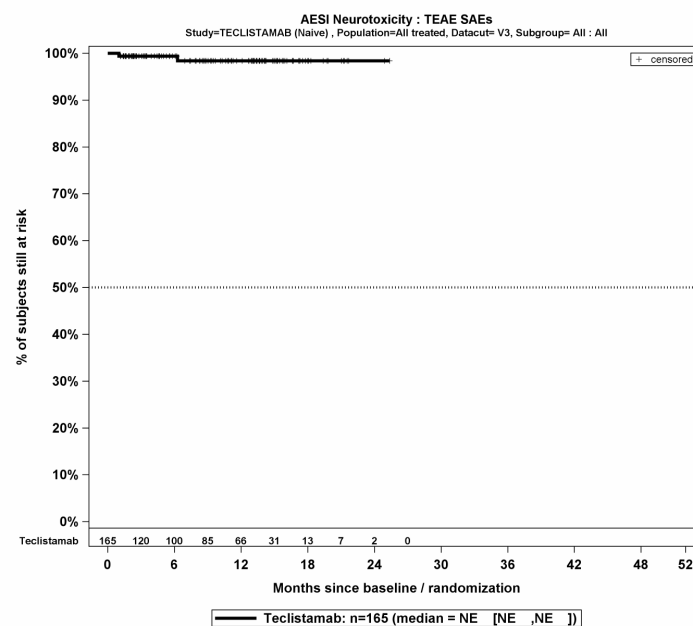
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neurotoxizität – RP2D nicht-BCMA vorthera*piert, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



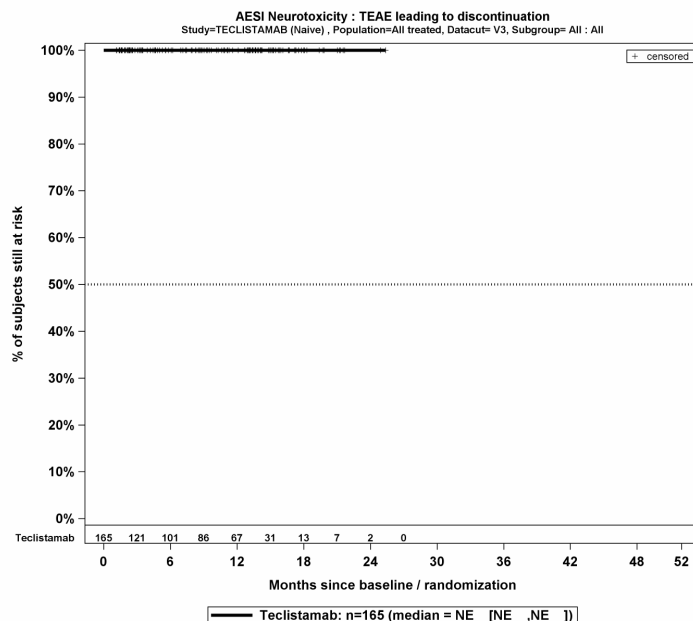
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurotoxizität – RP2D nicht-BCMA vorthera-piert, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt*



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neurotoxizität – RP2D nicht-BCMA vorthera-piert, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt*



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neurotoxizität – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-162: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität – RP2D BCMA vorthherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorthherapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Neurotoxizität</i>	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	10/40 (25,0%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	1/40 (2,5%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	1/40 (2,5%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode		

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)		

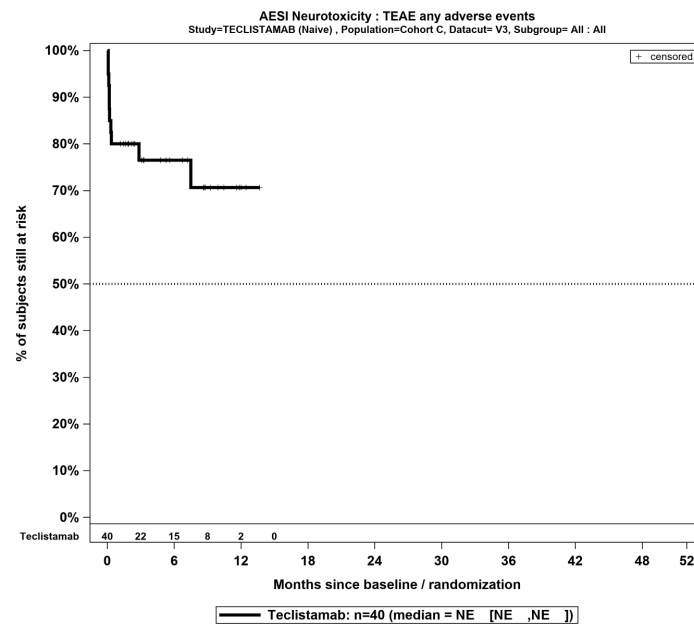
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neurotoxizität – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (25,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurotoxizität – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 1 Ereignis (2,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neurotoxizität – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 1 Ereignis (2,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neurotoxizität – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

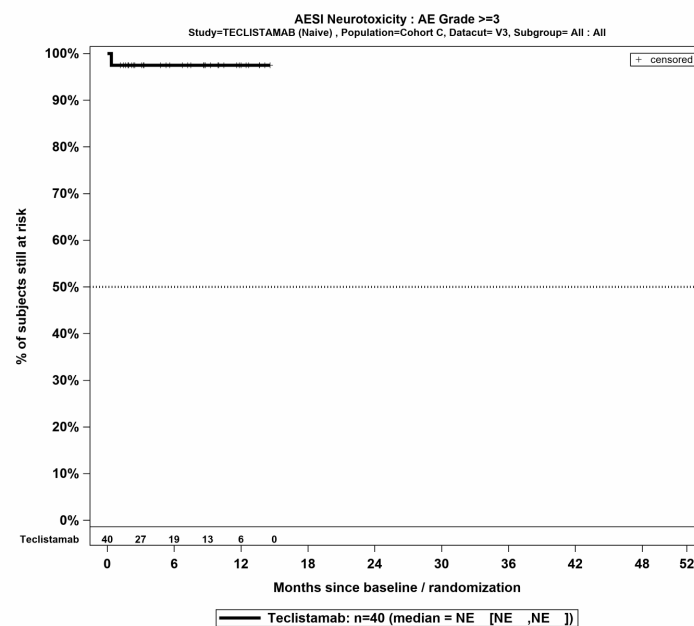
In Abbildung 4-279, Abbildung 4-280, Abbildung 4-281 und Abbildung 4-282 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität – RP2D BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

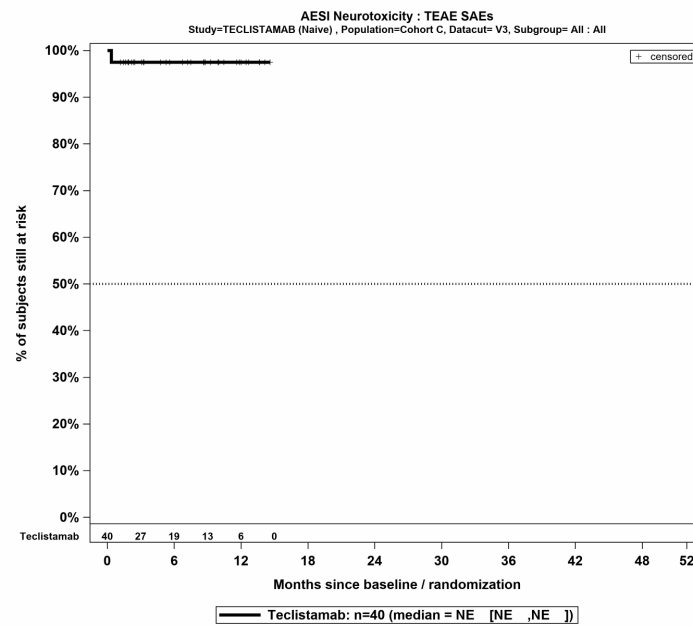
Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Neurotoxizität – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

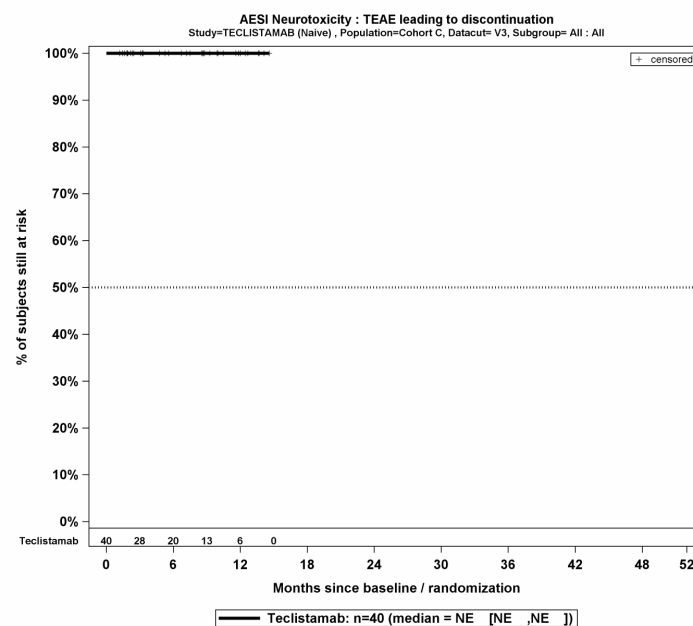
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Neurotoxizität – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Neurotoxizität – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Neurotoxizität – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

ICANSTabelle 4-163: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – ICANS – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – ICANS	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	5/165 (3,0%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ICANS: Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell Associated Neurotoxic Syndrome); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – ICANS – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (3,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

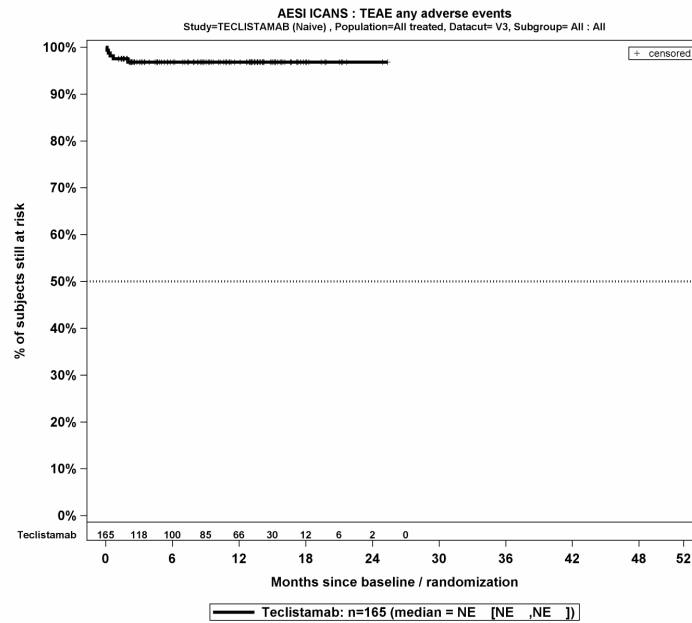
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – ICANS – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – ICANS – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – ICANS – RP2D nicht-*

BCMA vorthherapiert im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

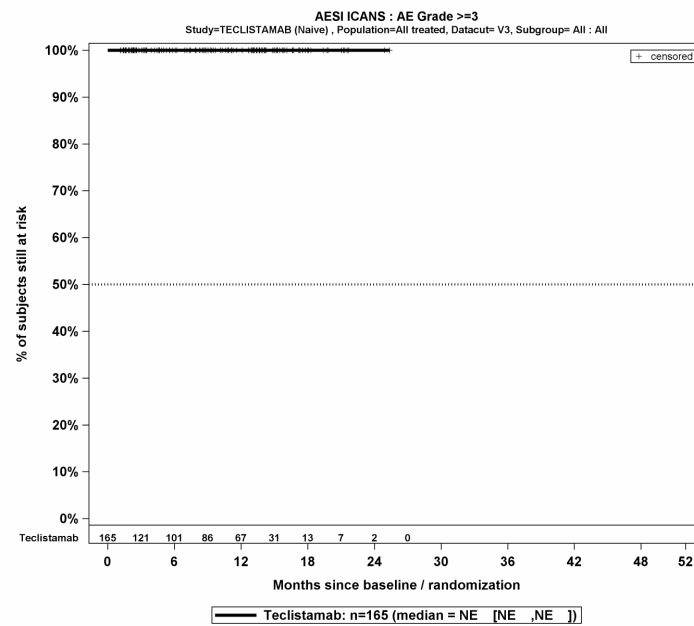
In Abbildung 4-283, Abbildung 4-284, Abbildung 4-285 und Abbildung 4-286 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – ICANS – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

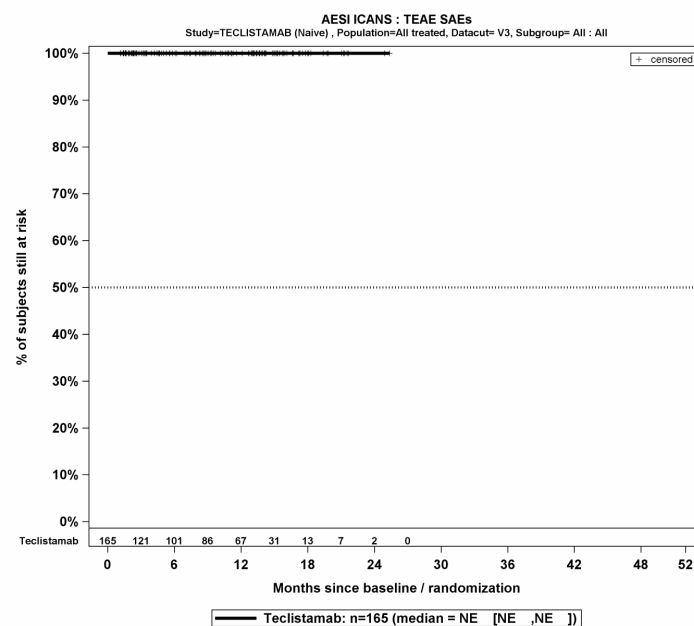
Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – ICANS – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

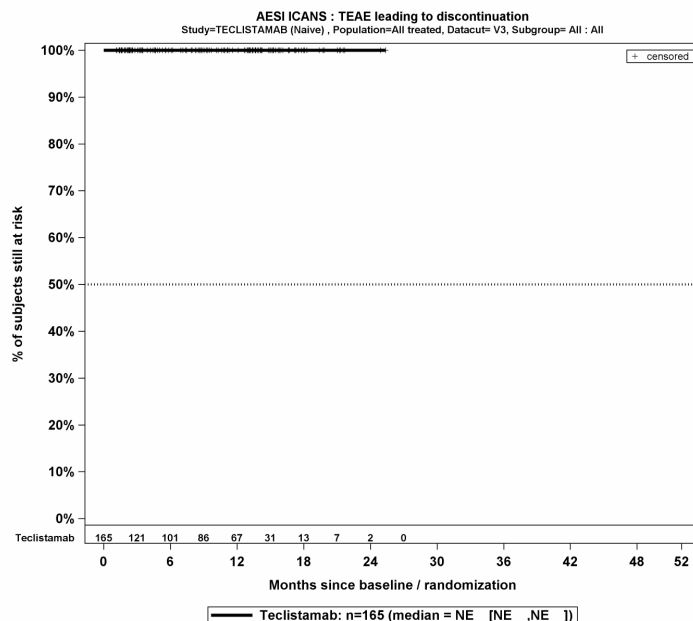
Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – ICANS – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – ICANS – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – ICANS – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-164: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – ICANS – RP2D BCMA vorthherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorthherapiert		
UE von besonderem Interesse – ICANS	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ICANS: Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune		

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – ICANS	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
effector Cell Associated Neurotoxic Syndrome); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)		

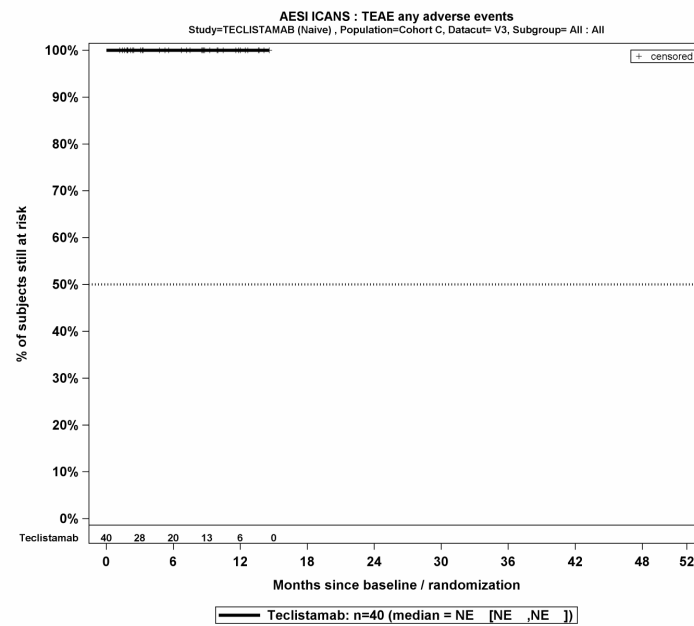
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – ICANS – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – ICANS – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – ICANS – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – ICANS – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

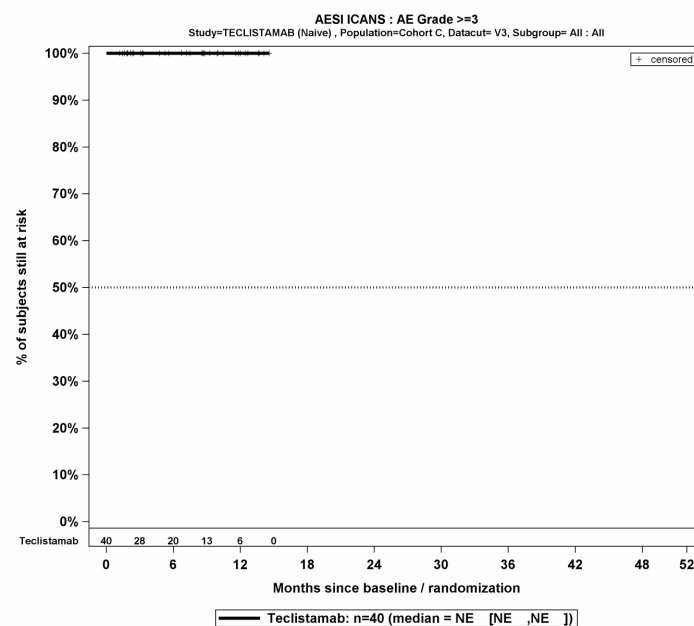
In Abbildung 4-287, Abbildung 4-288, Abbildung 4-289 und Abbildung 4-290 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – ICANS – RP2D BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle Janssen Zusatzanalysen (83)

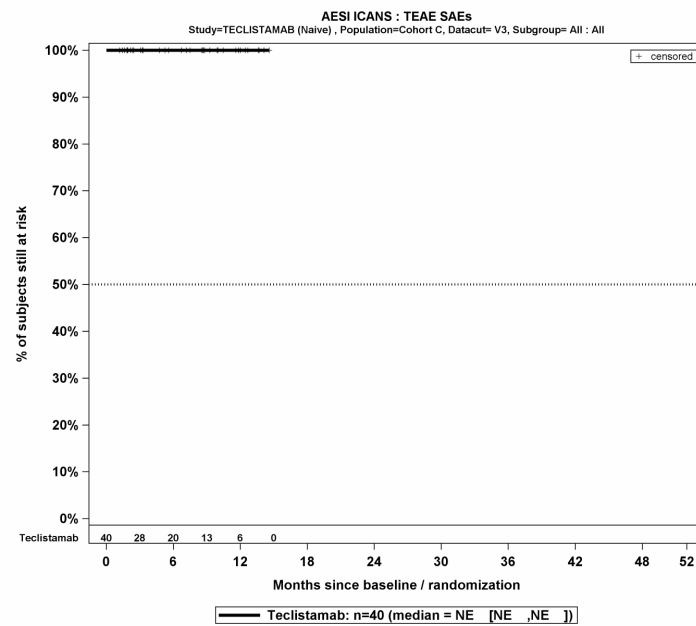
Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – ICANS – RP2D BCMA vorthera*piert, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

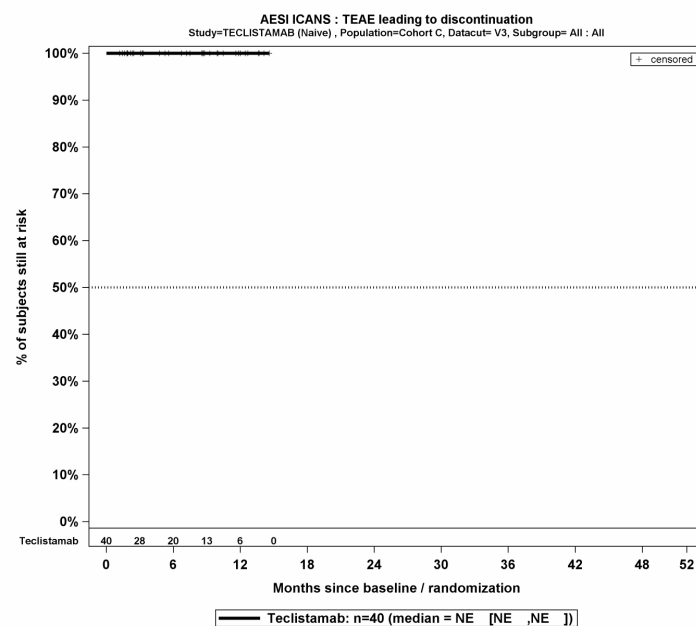
Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – ICANS – RP2D BCMA vorthera*piert, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-289: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – ICANS – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-290: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – ICANS – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Reaktion an der Injektionsstelle

Tabelle 4-165: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Injektionsstelle	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	60/165 (36,4%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)		

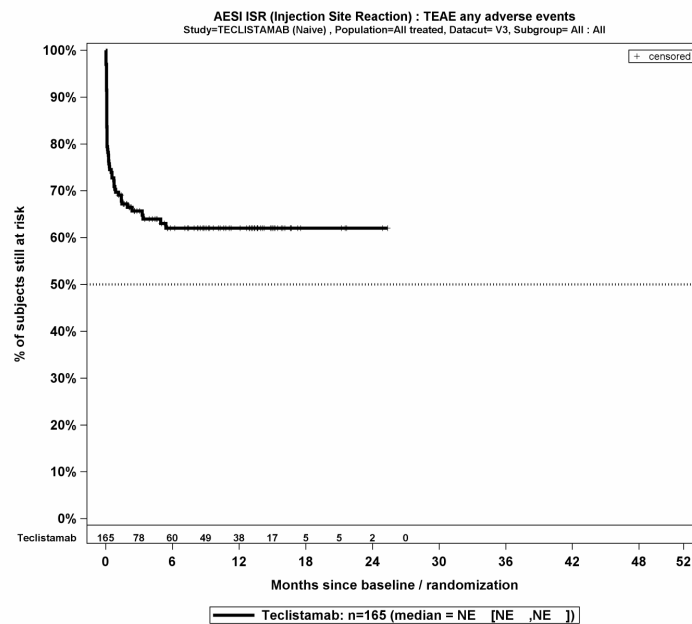
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 60 Ereignisse (36,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

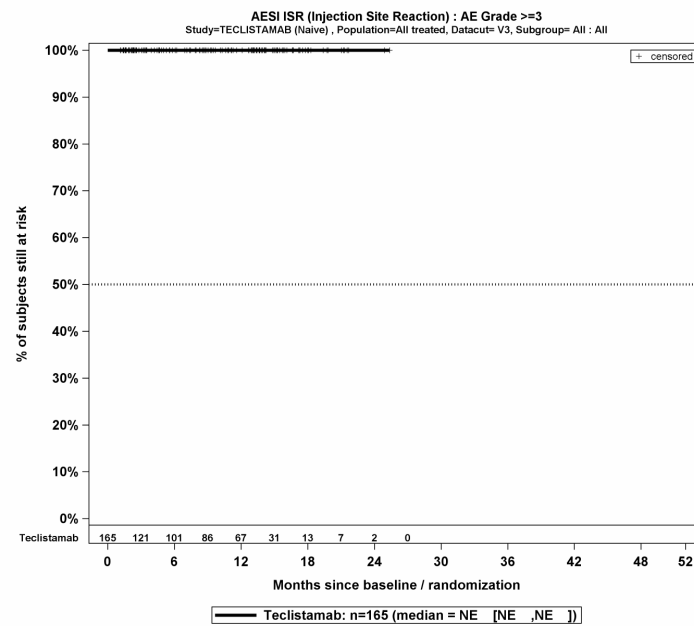
In Abbildung 4-291, Abbildung 4-292, Abbildung 4-293 und Abbildung 4-294 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

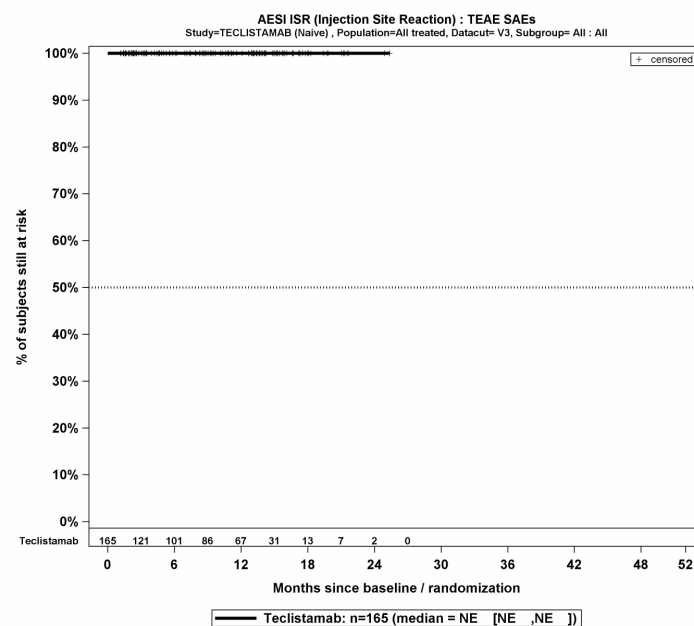
Abbildung 4-291: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

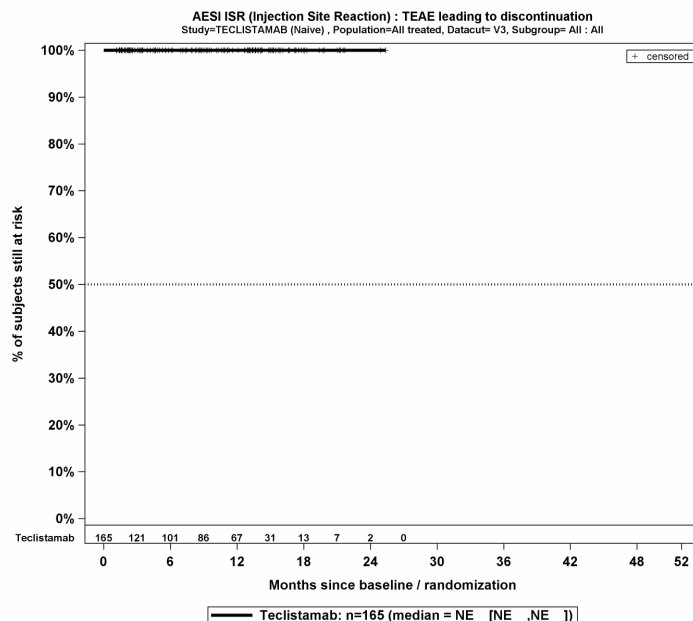
Abbildung 4-292: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-293: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-294: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-166: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Injektionsstelle (Injection Site Reaction, ISR) – RP2D BCMA vorththerapiert – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel*

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorththerapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Reaktion an der Injektionsstelle</i>	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	19/40 (47,5%)	NA [0,53; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode		

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Injektionsstelle	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)		

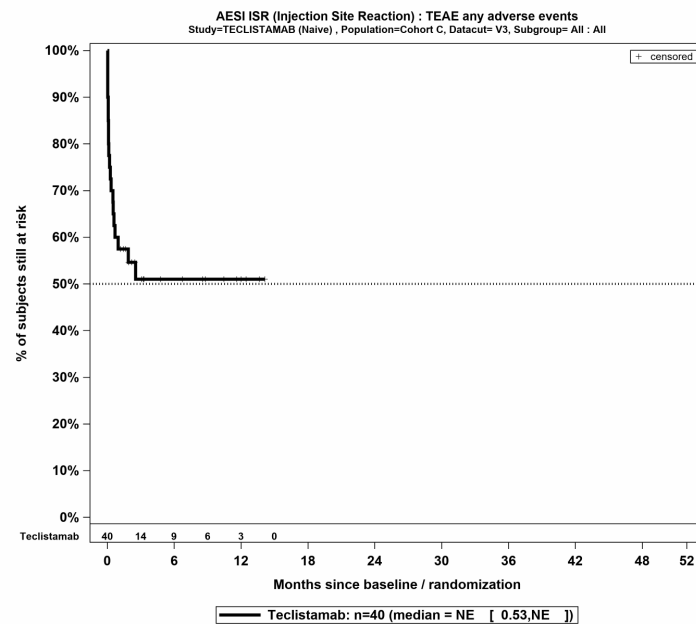
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (47,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

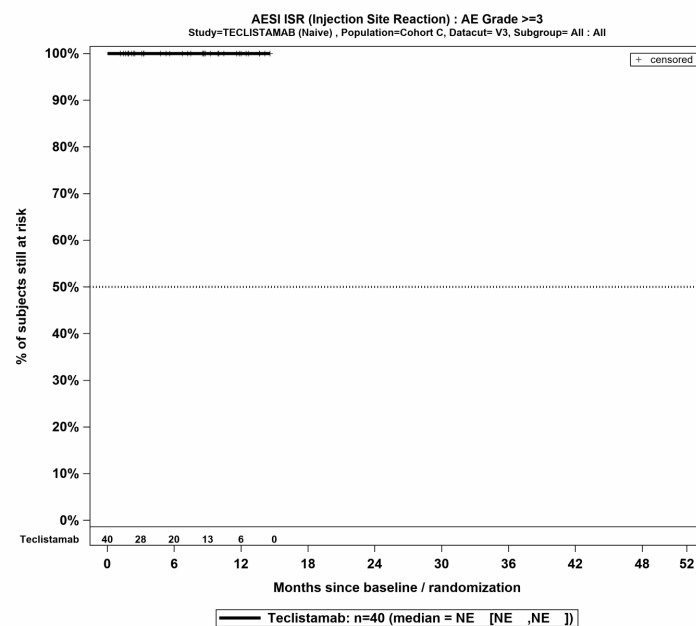
In Abbildung 4-295, Abbildung 4-296, Abbildung 4-297 und Abbildung 4-298 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

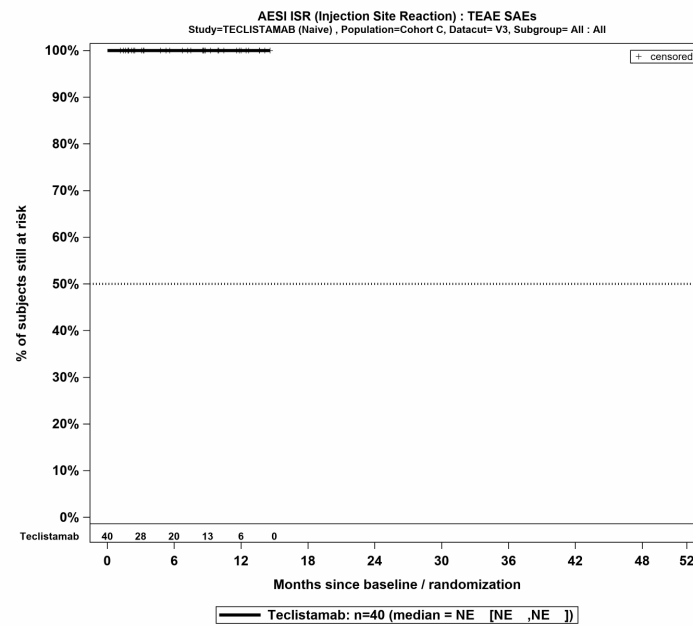
Abbildung 4-295: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

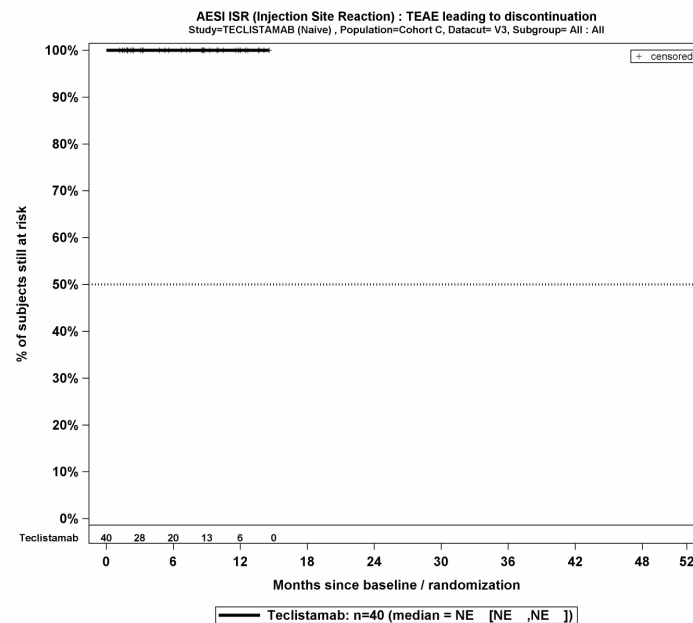
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-296: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-297: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-298: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Reaktion an der Injektionsstelle – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Hypogammaglobulinämie

Tabelle 4-167: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	25/165 (15,2%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	3/165 (1,8%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 25 Ereignisse (15,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

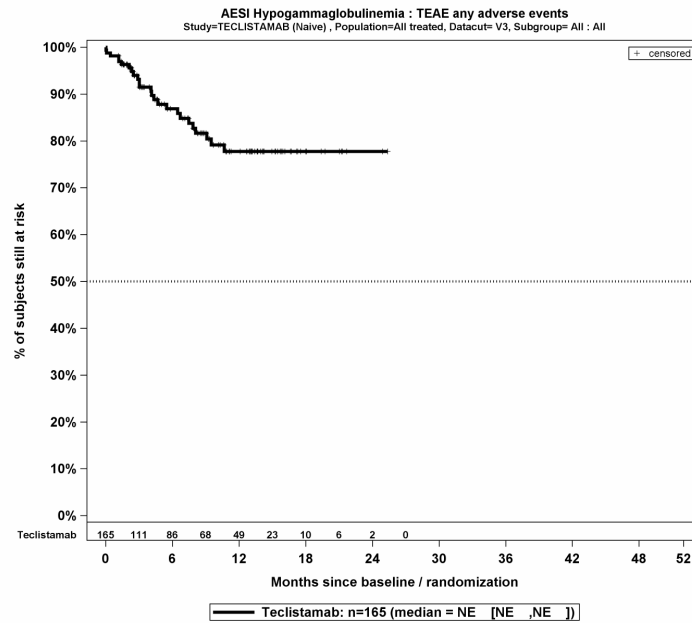
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (1,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Hypogammaglobulinämie*

– *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

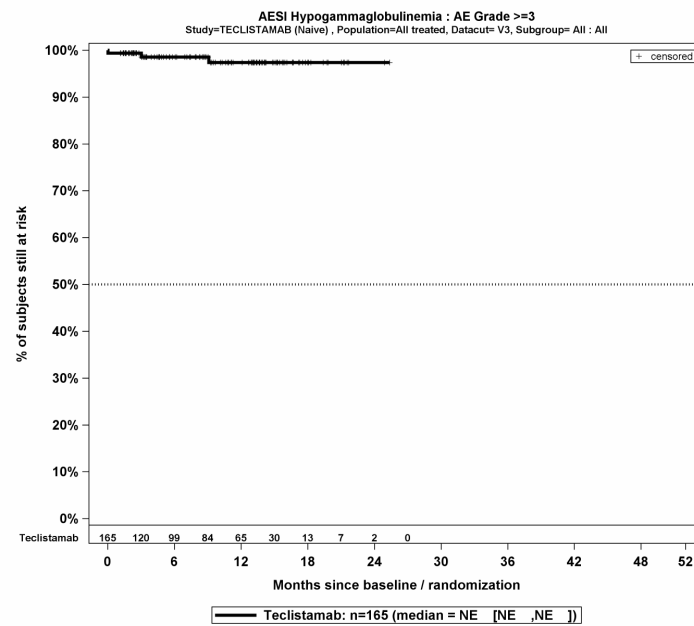
In Abbildung 4-299, Abbildung 4-300, Abbildung 4-301 und Abbildung 4-302 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

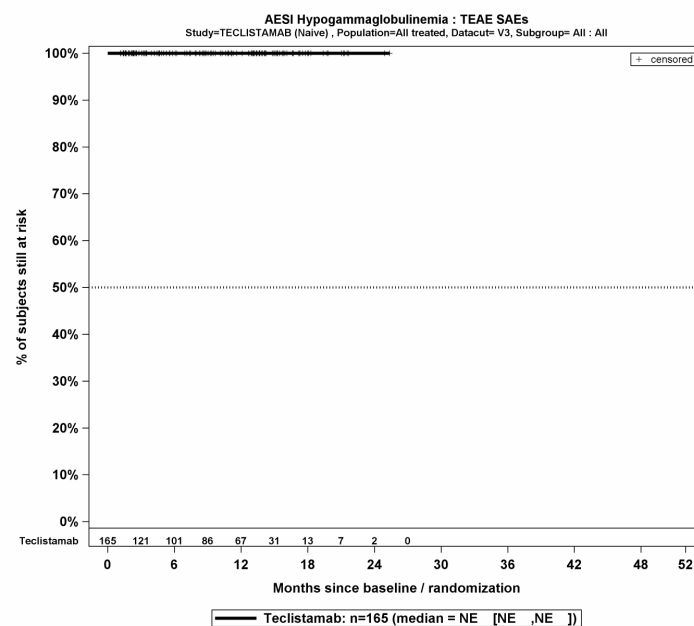
Abbildung 4-299: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

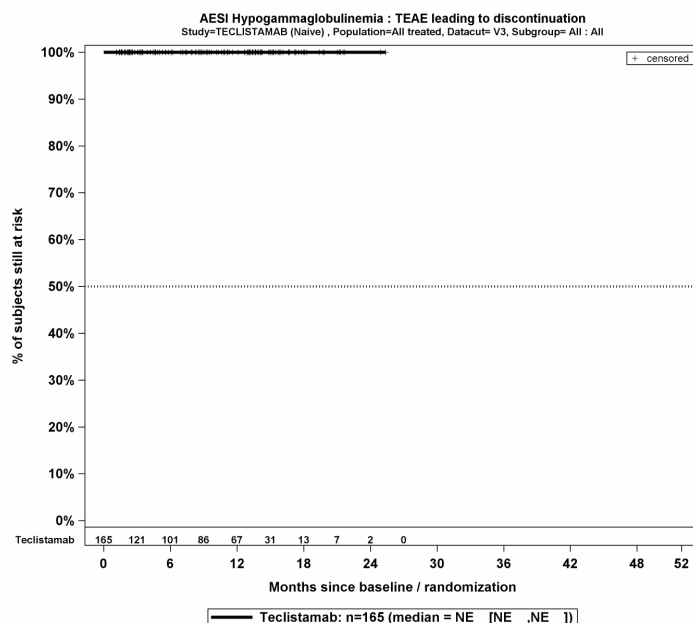
Abbildung 4-300: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-301: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-302: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Hypogammaglobulinämie – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-168: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie – RP2D BCMA vorthherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorthherapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Hypogammaglobulinämie</i>	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	4/40 (10,0%)	NA [11,07; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode		

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)		

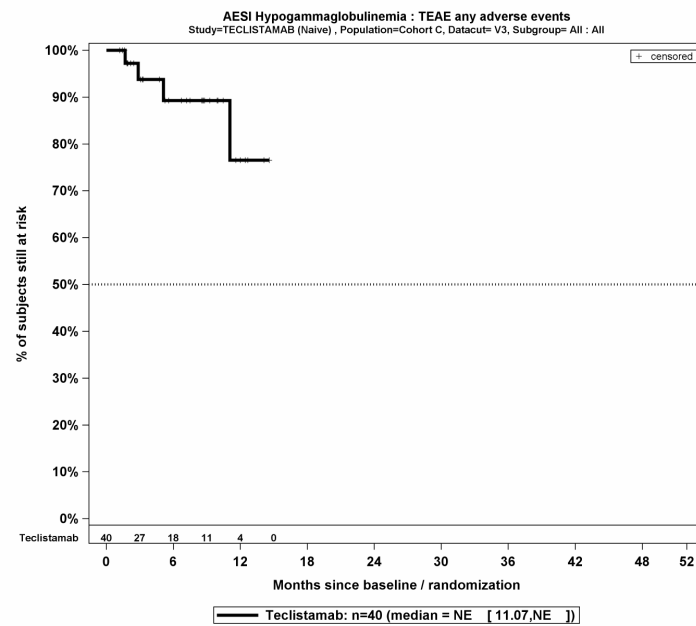
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Hypogammaglobulinämie – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (10,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Hypogammaglobulinämie – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Hypogammaglobulinämie – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Hypogammaglobulinämie – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

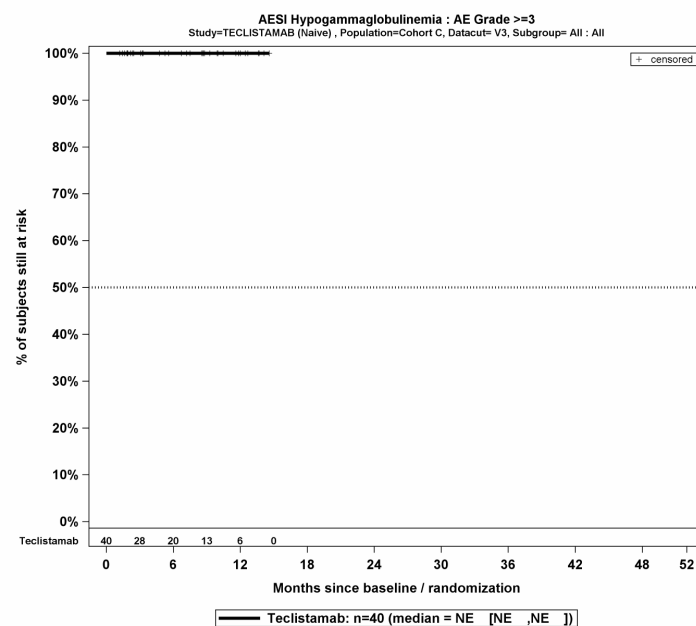
In Abbildung 4-303, Abbildung 4-304, Abbildung 4-305 und Abbildung 4-306 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie – RP2D BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

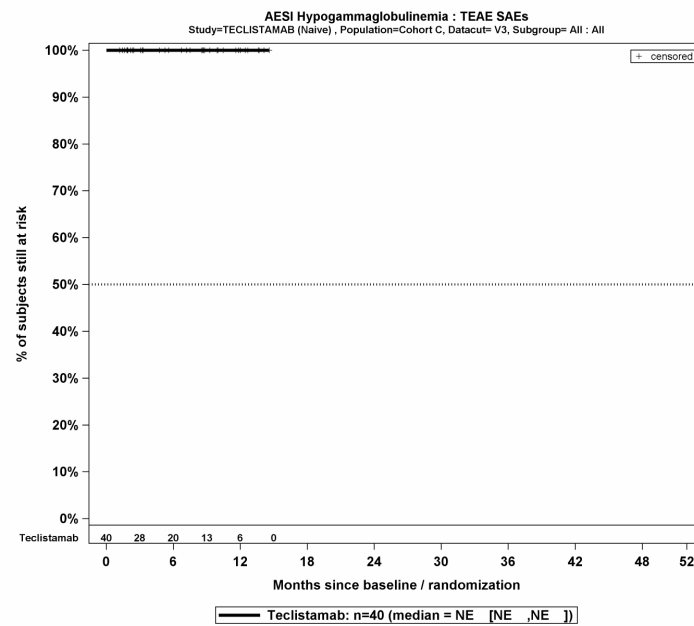
Abbildung 4-303: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Hypogammaglobulinämie – RP2D BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

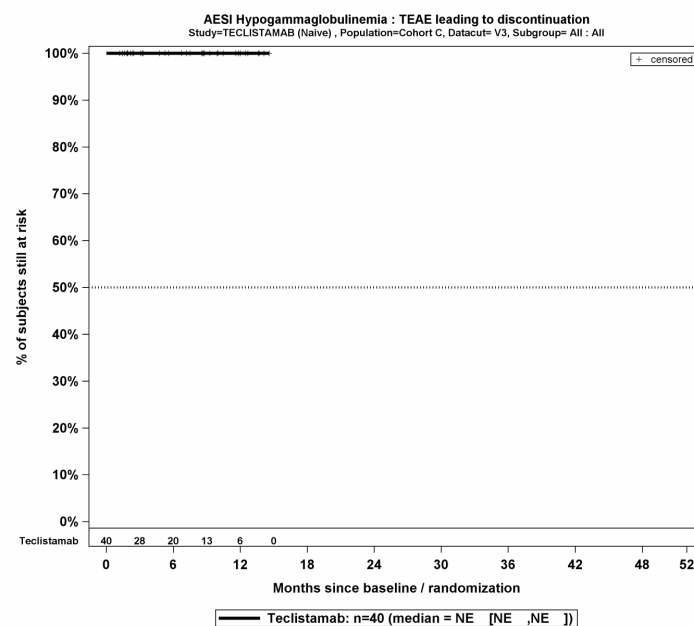
Abbildung 4-304: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Hypogammaglobulinämie – RP2D BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-305: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Hypogammaglobulinämie – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-306: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Hypogammaglobulinämie – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tumorlysesyndrom

Tabelle 4-169: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	1/165 (0,6%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	1/165 (0,6%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	1/165 (0,6%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)		

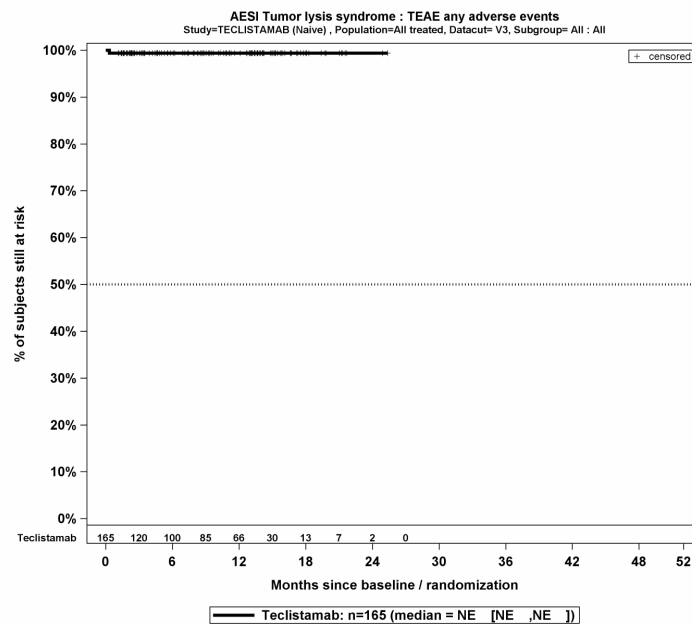
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

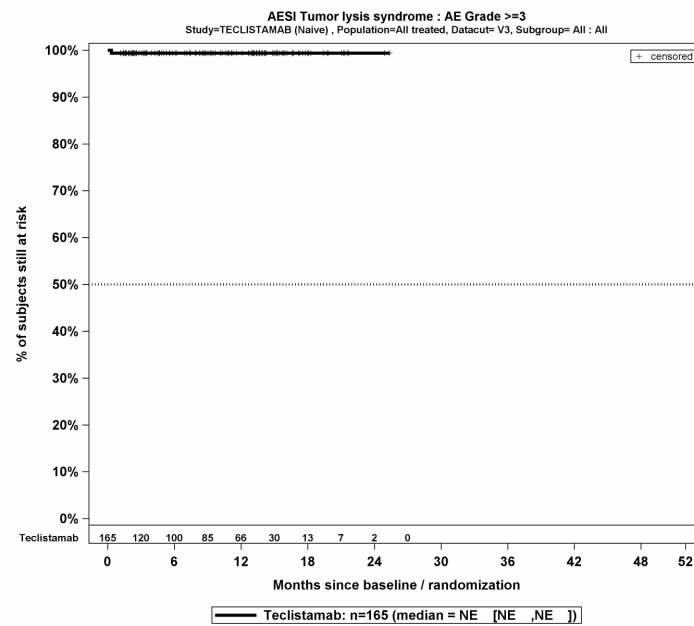
In Abbildung 4-307, Abbildung 4-308, Abbildung 4-309 und Abbildung 4-310 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

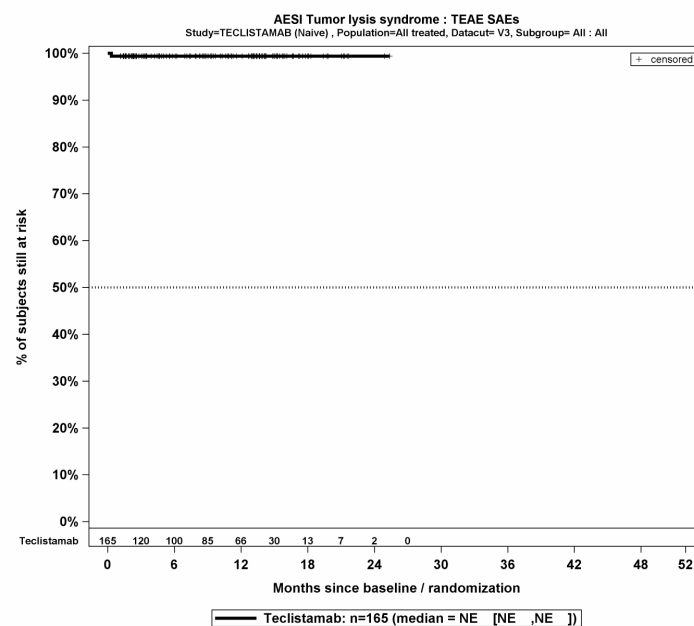
Abbildung 4-307: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

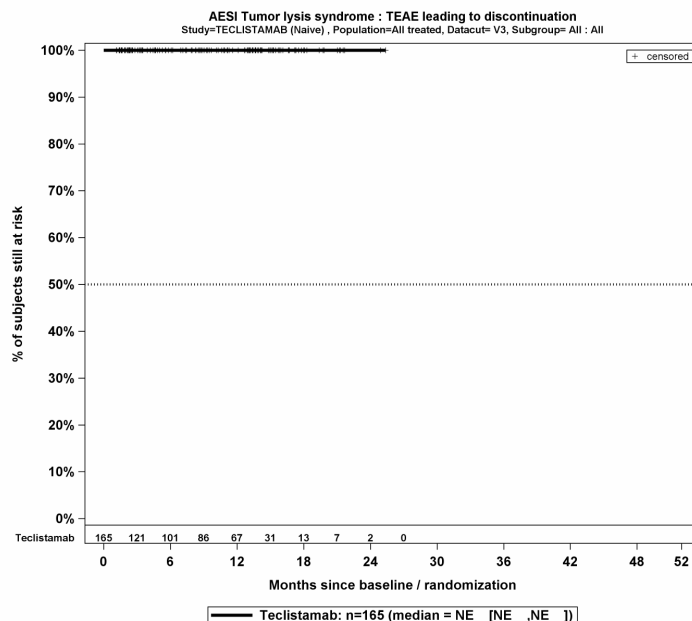
Abbildung 4-308: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-309: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-310: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Tumorlysesyndrom – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-170: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Tumorlysesyndrom</i>	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode		

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)		

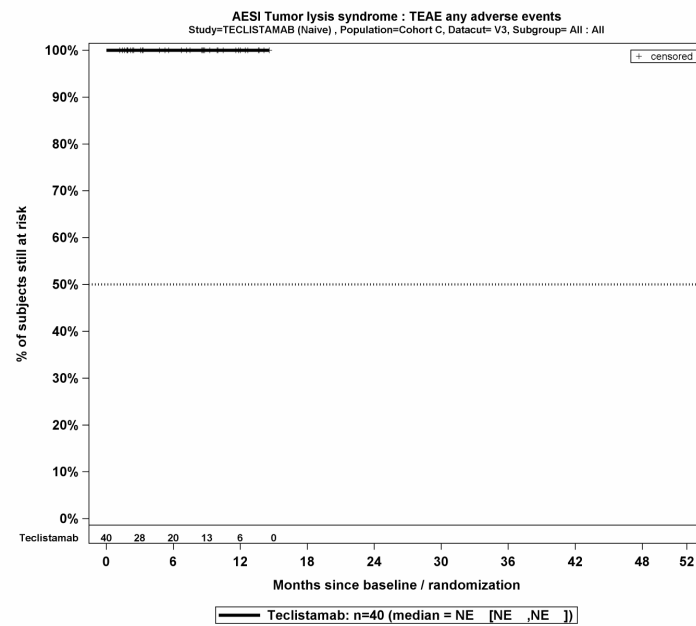
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Tumorlysesyndrom – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Tumorlysesyndrom – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Tumorlysesyndrom – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

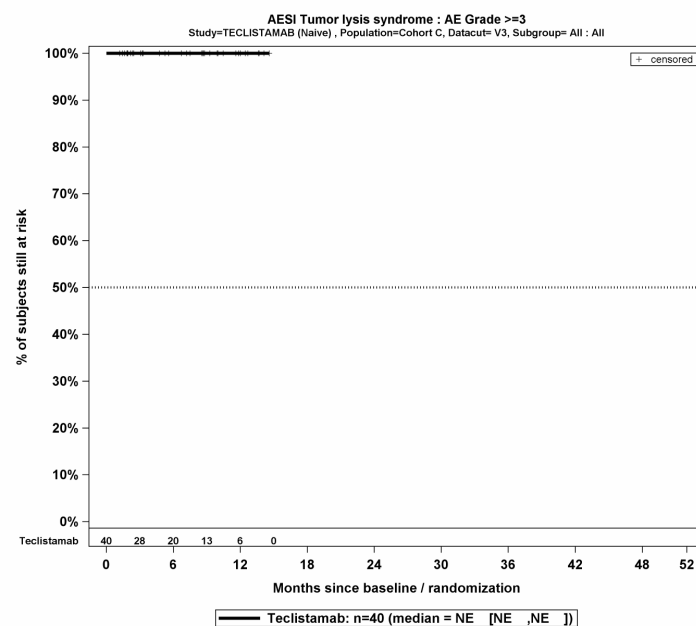
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Tumorlysesyndrom – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

In Abbildung 4-311, Abbildung 4-312, Abbildung 4-313 und Abbildung 4-314 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom – RP2D BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



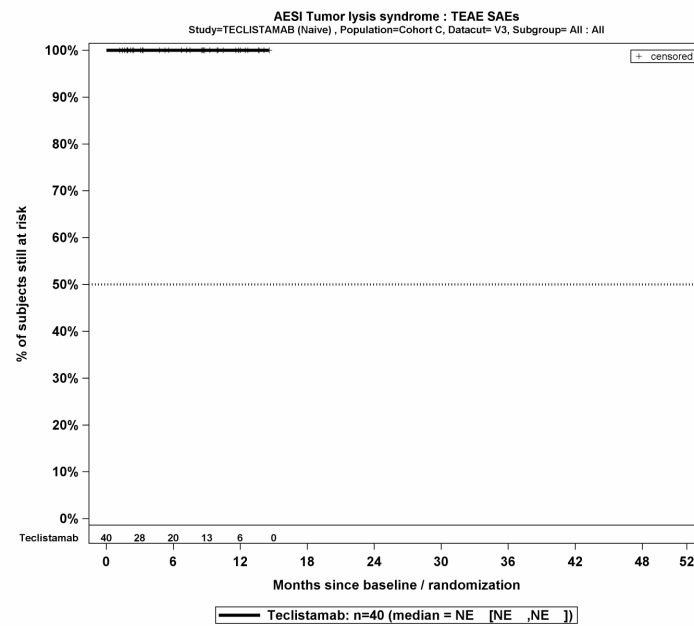
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-311: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Tumorzysesyndrom – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

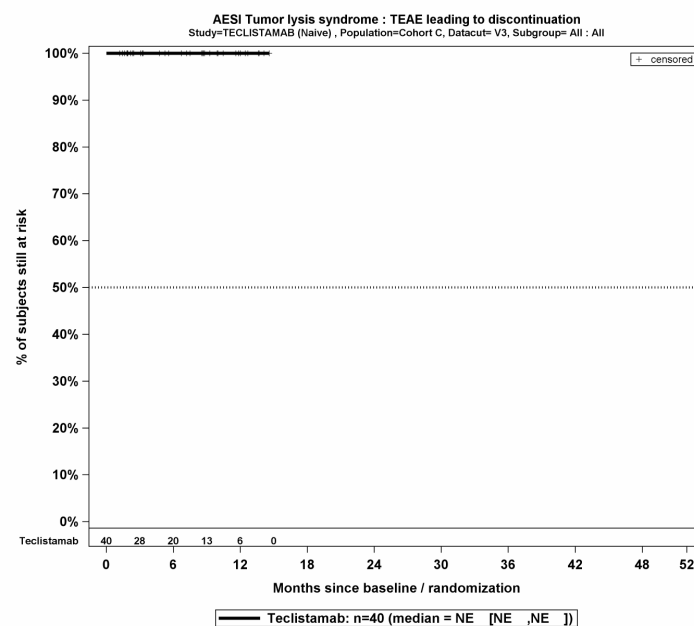
Abbildung 4-312: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Tumorzysesyndrom – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-313: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Tumorlysesyndrom – RP2D BCMA vorthorapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-314: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Tumorlysesyndrom – RP2D BCMA vorthorapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Tabelle 4-171: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	126/165 (76,4%)	3,12 [1,71; 4,01]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	75/165 (45,5%)	9,72 [6,70; NA]
Schwerwiegende UE	67/165 (40,6%)	10,84 [9,36; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	2/165 (1,2%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 126 Ereignisse (76,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,12 Monate.

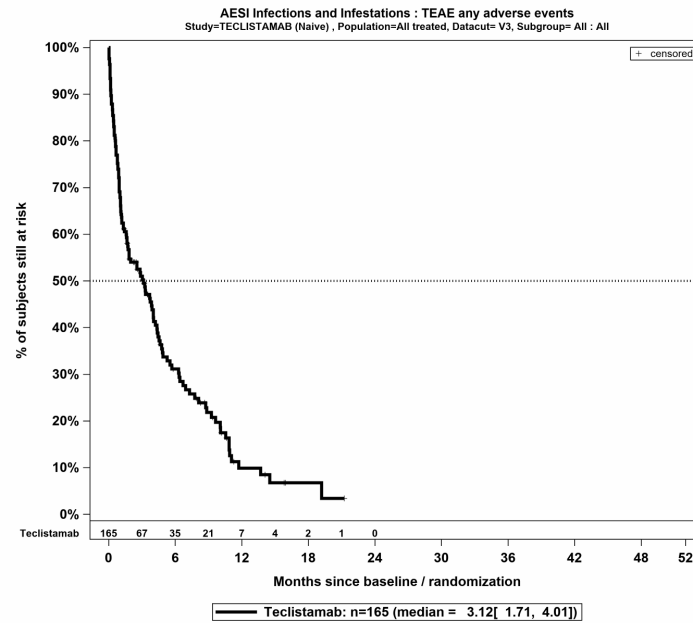
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 75 Ereignisse (45,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,72 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 67 Ereignisse (40,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,84 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Infektionen und parasitäre*

Erkrankungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

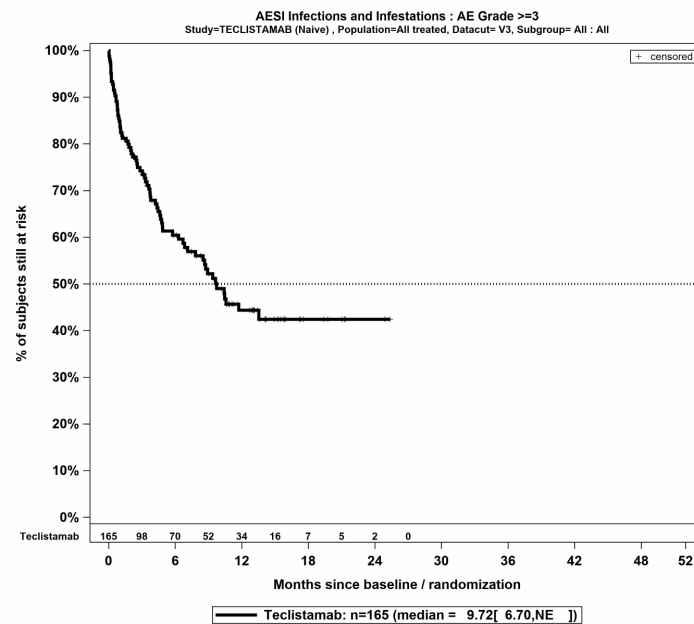
In Abbildung 4-315, Abbildung 4-316, Abbildung 4-317 und Abbildung 4-318 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

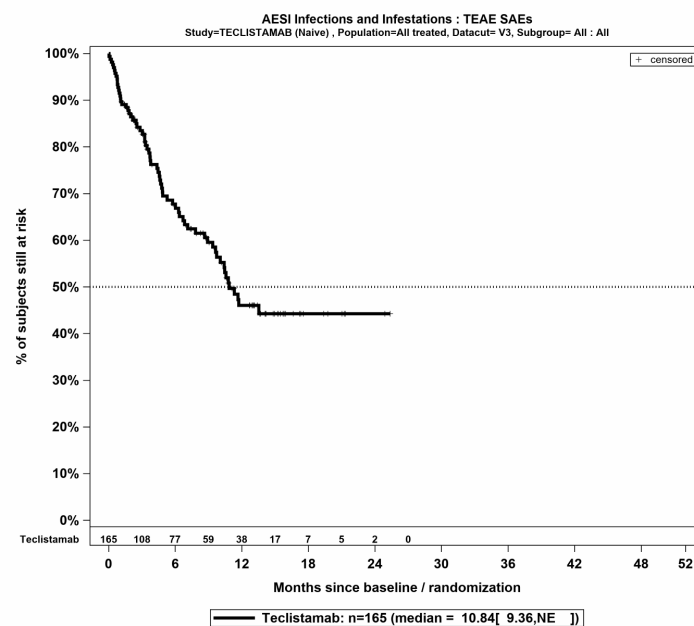
Abbildung 4-315: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

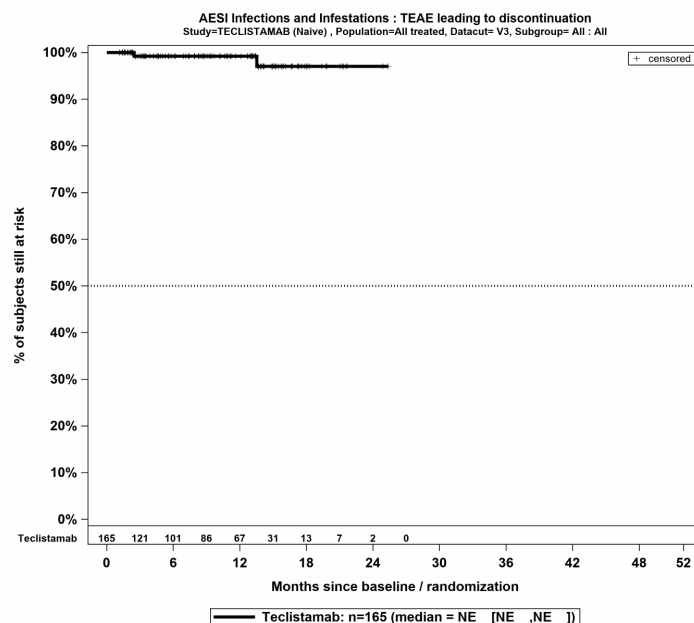
Abbildung 4-316: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-317: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
 Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-318: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-172: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D BCMA vorthherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vorthherapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	26/40 (65,0%)	4,24 [2,30; 6,14]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	12/40 (30,0%)	NA [6,24; NA]
Schwerwiegende UE	10/40 (25,0%)	12,03 [10,81; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population		

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)		

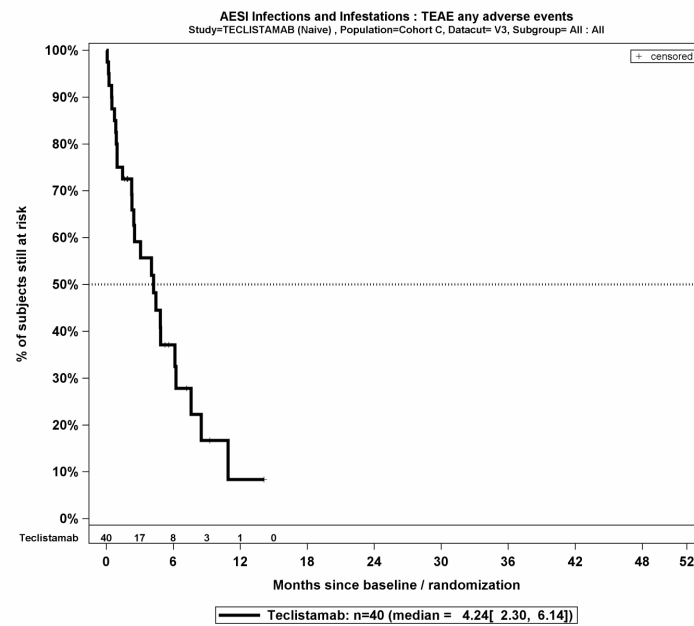
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 26 Ereignisse (65,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,24 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (30,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (25,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 12,03 Monate.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

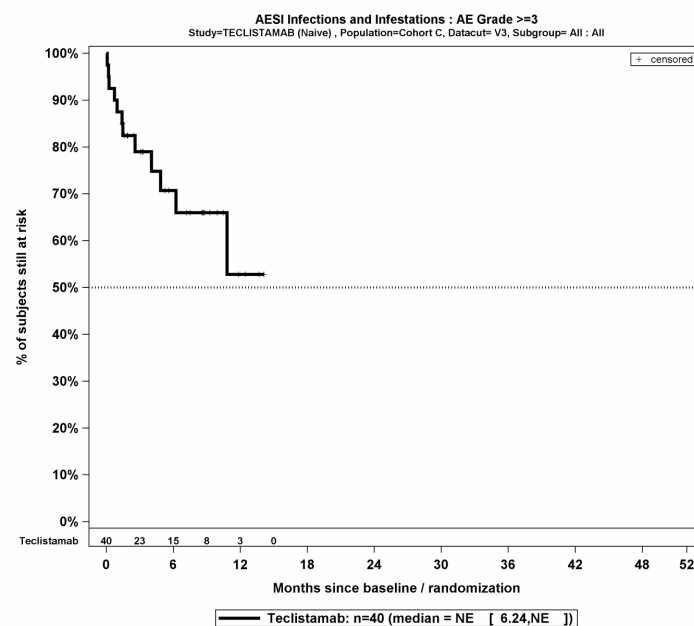
In Abbildung 4-319, Abbildung 4-320, Abbildung 4-321 und Abbildung 4-322 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

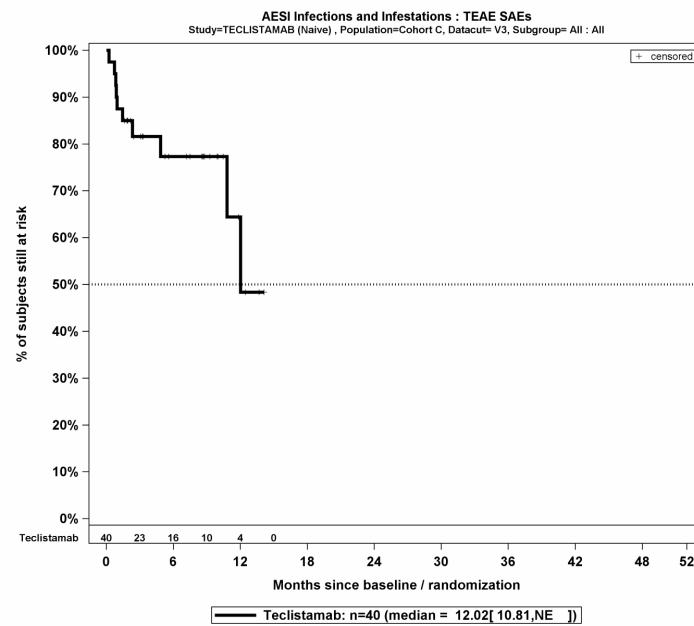
Abbildung 4-319: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

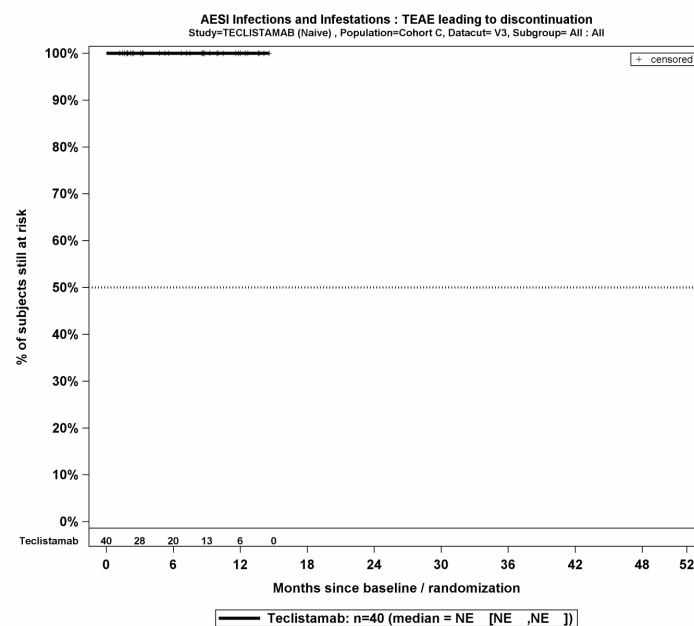
Abbildung 4-320: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-321: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-322: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Herpesinfektion

Tabelle 4-173: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Herpesinfektion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Herpesinfektion	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	6/165 (3,6%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)		

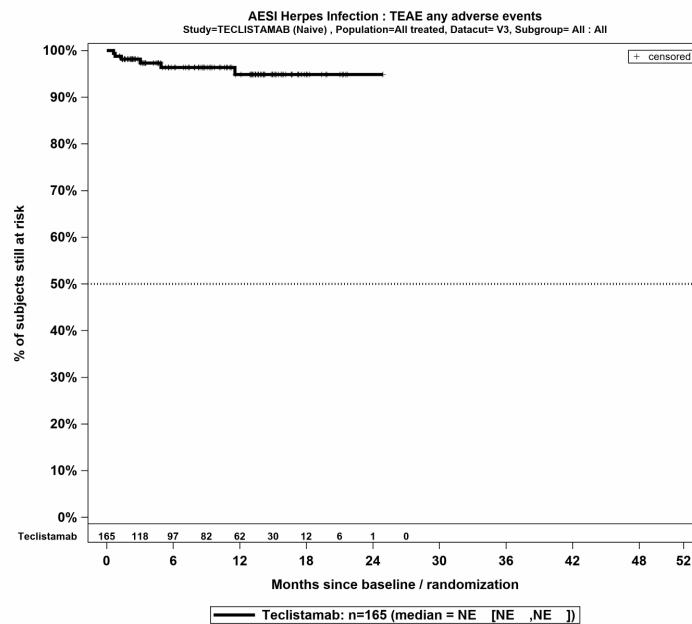
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Herpesinfektion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (3,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Herpesinfektion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignis (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Herpesinfektion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignis (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Herpesinfektion – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

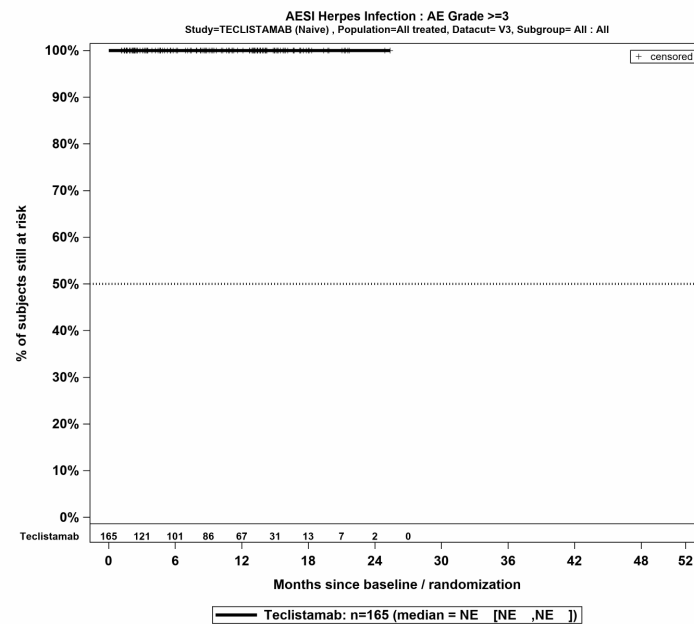
In Abbildung 4-323, Abbildung 4-324, Abbildung 4-325 und Abbildung 4-326 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Herpesinfektion – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

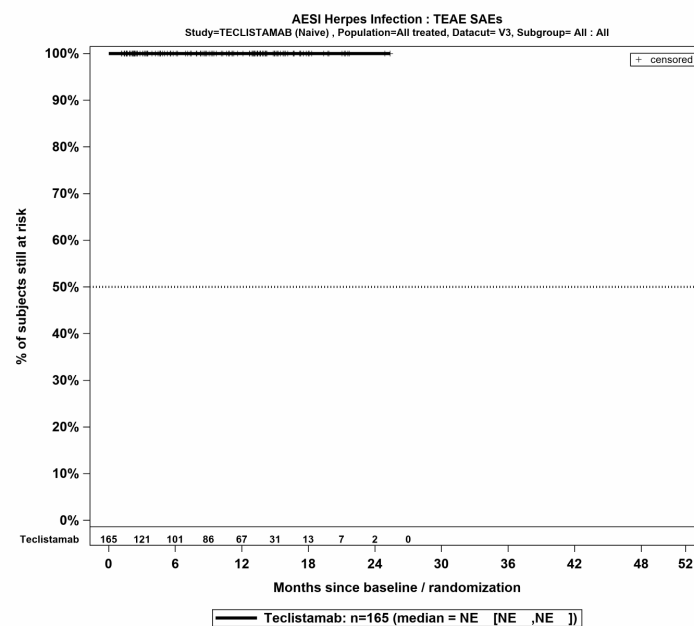
Abbildung 4-323: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Herpesinfektion – RP2D nicht-BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

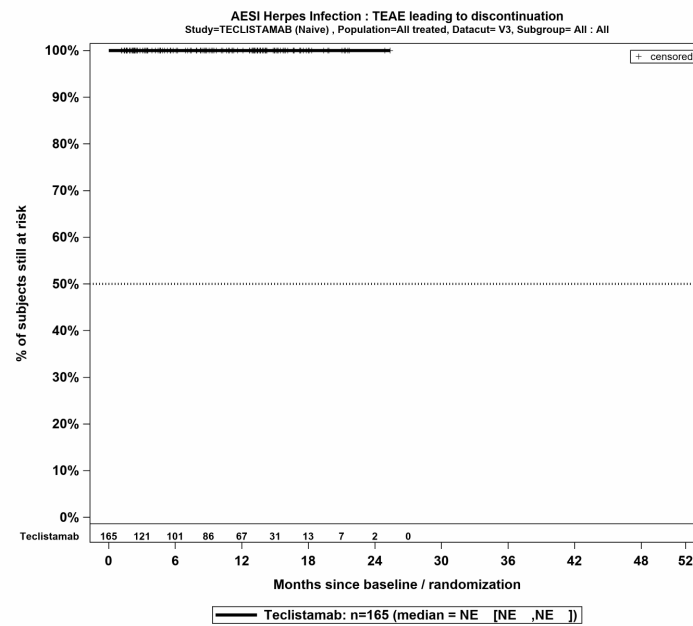
Abbildung 4-324: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Herpesinfektion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-325: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Herpesinfektion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-326: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Herpesinfektion – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-174: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Herpesinfektion – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Herpesinfektion</i>	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode		

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Herpesinfektion	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)		

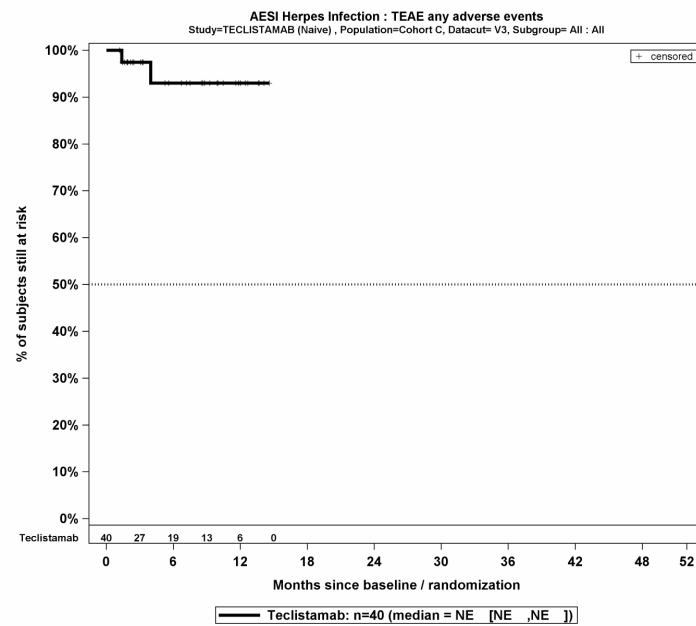
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Herpesinfektion – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (5,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Herpesinfektion – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Herpesinfektion – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Herpesinfektion – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

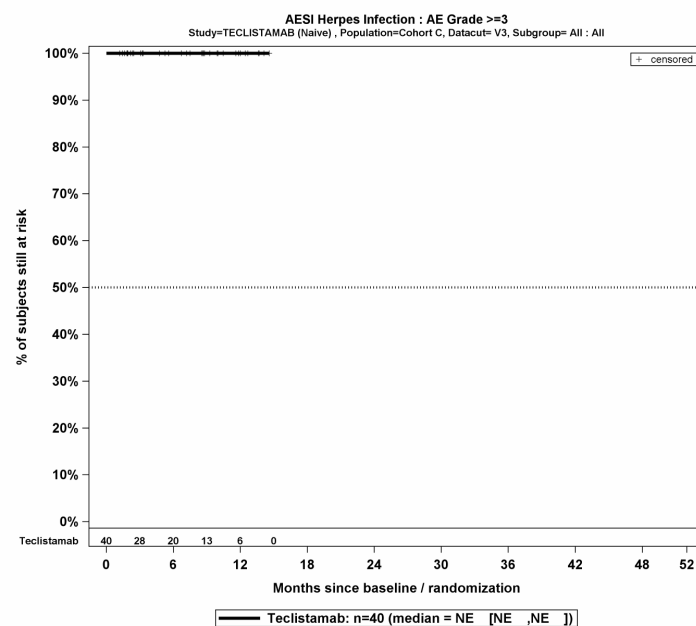
In Abbildung 4-327, Abbildung 4-328, Abbildung 4-329 und Abbildung 4-330 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Herpesinfektion – RP2D BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

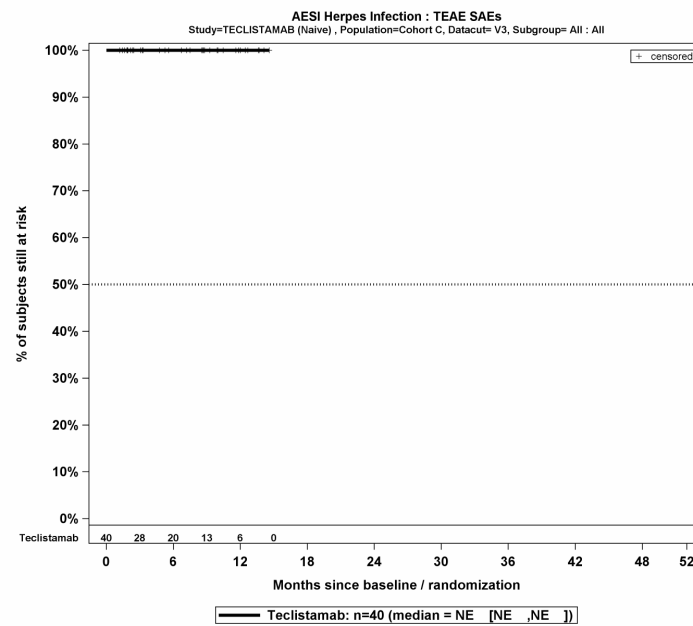
Abbildung 4-327: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Herpesinfektion – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

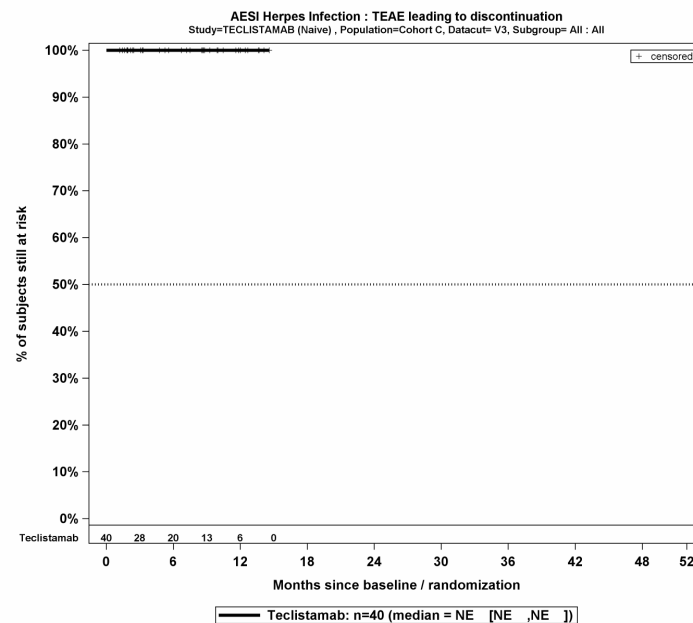
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-328: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Herpesinfektion – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-329: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Herpesinfektion – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-330: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Herpesinfektion – RP2D BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung

Tabelle 4-175: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-BCMA vortherapiert – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	2/165 (1,2%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/165 (0,0%)	NA [NA; NA]
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)</p>		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-BCMA vortherapiert im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

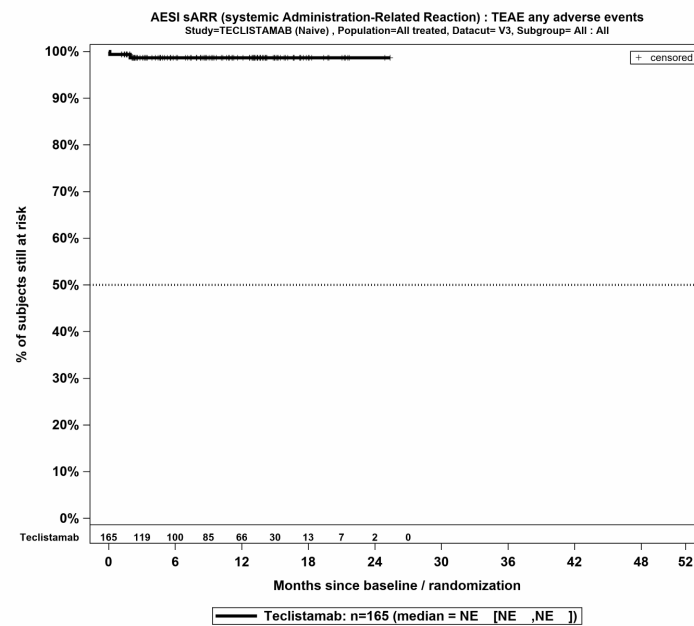
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-BCMA vortherapiert im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-BCMA vortherapiert im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Systemische Reaktion im

Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-BCMA vortherapiert im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

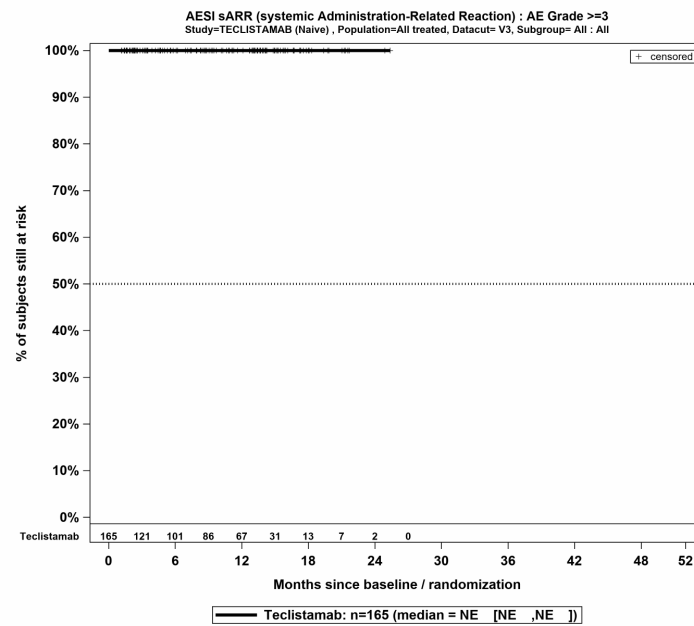
In Abbildung 4-331, Abbildung 4-332, Abbildung 4-333 und Abbildung 4-334 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

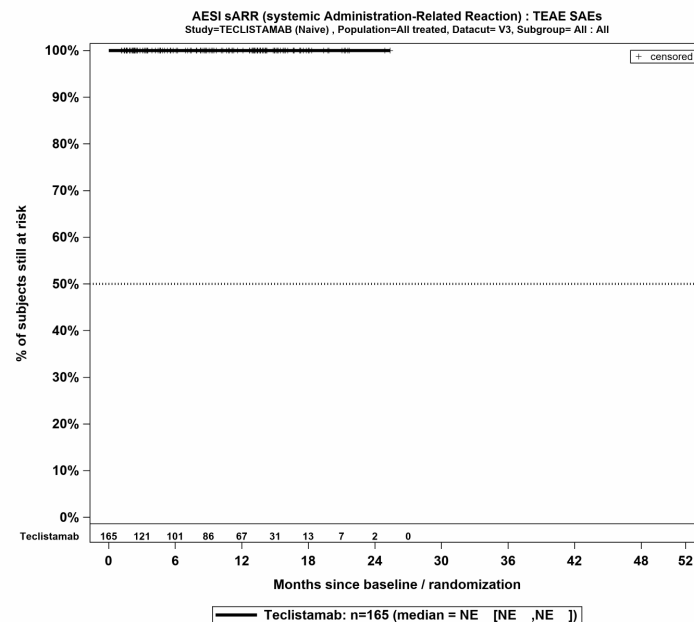
Abbildung 4-331: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-332: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-BCMA vorhertherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

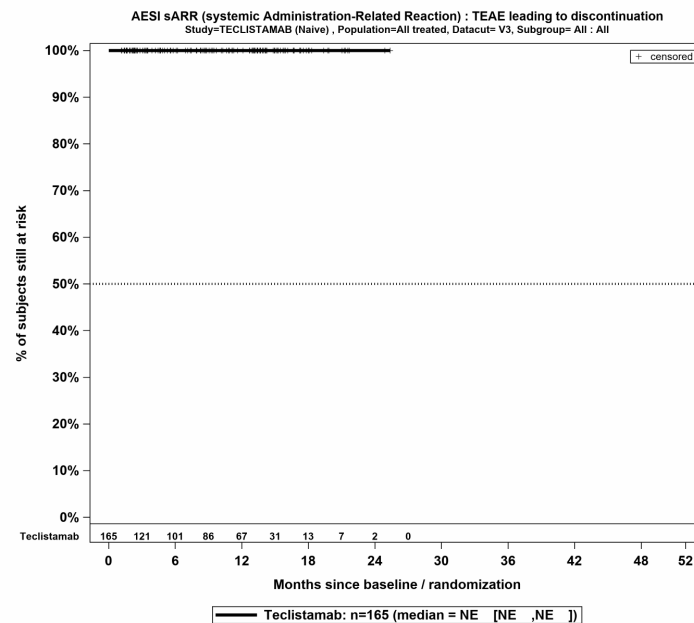


Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-333: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung –*

RP2D nicht-BCMA vortherapiert, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

Abbildung 4-334: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-176: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schwerwiegende UE	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
UE, die zum Therapieabbruch führen	0/40 (0,0%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignis (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

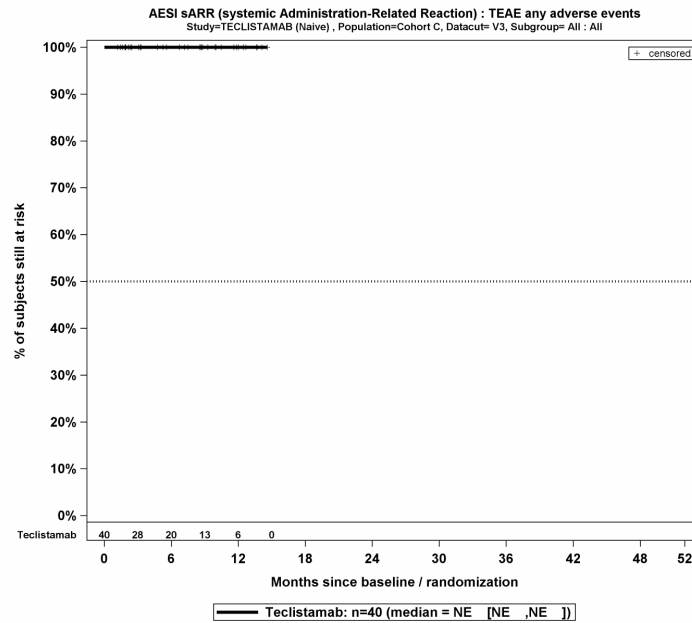
Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Systemische Reaktion im*

Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D BCMA vorththerapiert im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

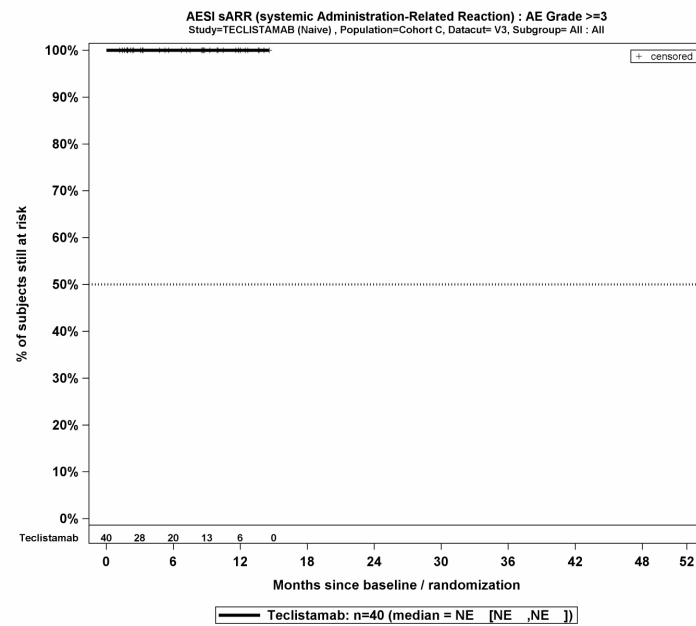
In Abbildung 4-335, Abbildung 4-336, Abbildung 4-337 und Abbildung 4-338 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D BCMA vorththerapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

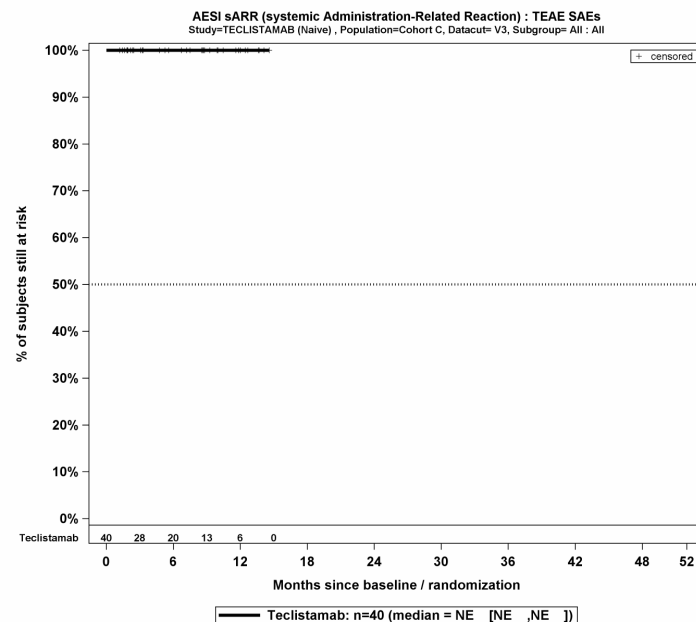
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-335: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D BCMA vorththerapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



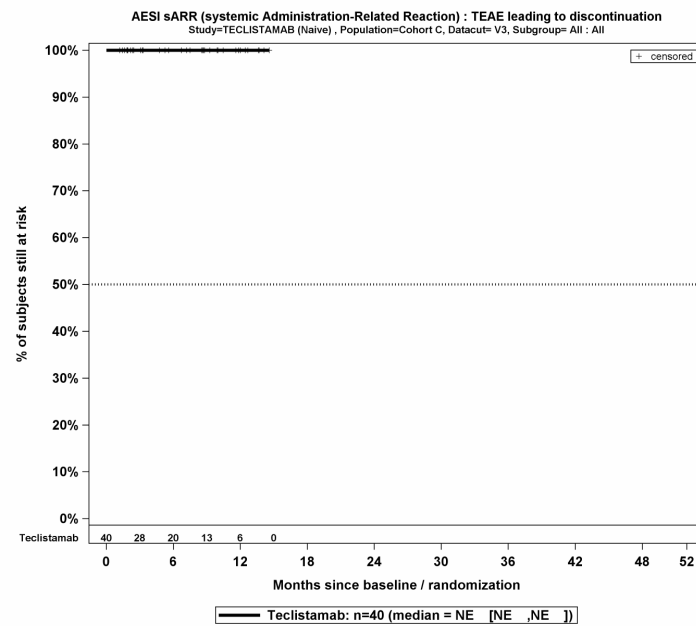
Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-336: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D BCMA vortheraipiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-337: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D BCMA vortheraipiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-338: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung – RP2D BCMA vortheraPIert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Sekundärmalignome

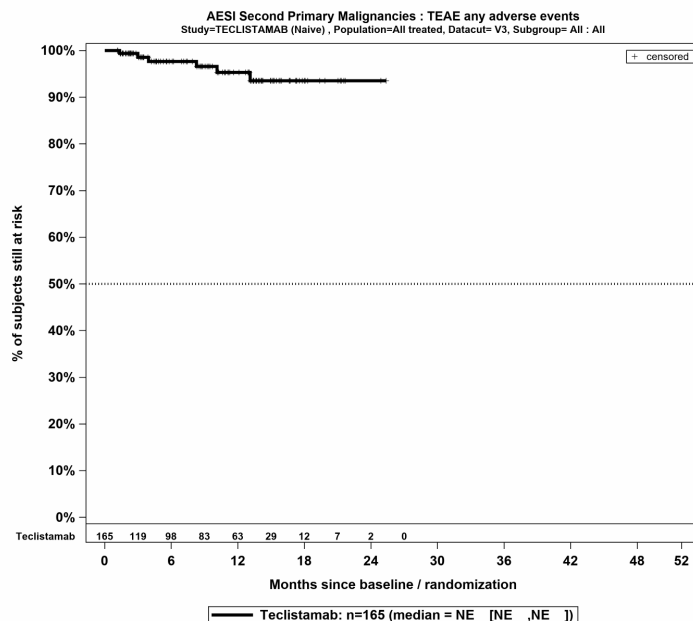
Die *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome* werden anders als die anderen UE nicht bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Tag vor Beginn einer nachfolgenden Therapie, je nachdem, was früher eintritt, dokumentiert, sondern über die gesamte Studiendauer hinweg. Dabei wird lediglich das Eintreten des Ereignisses als solches unabhängig von dem Schweregrad nach CTCAE bestimmt. Auch eine Unterscheidung nach schwer/schwerwiegend wird hierbei nicht vorgenommen. Ebenso erfolgt keine Dokumentation darüber, ob infolge des Auftretens eines Sekundärmalignoms ein Therapieabbruch erfolgt. Daher wird für das *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome* nur die *Gesamtrate UE* dargestellt.

Tabelle 4-177: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI] (Monate)^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	6/165 (3,6%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Sekundärmalignome – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (3,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

In Abbildung 4-339 ist die Kaplan-Meier-Kurve für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome – RP2D nicht-BCMA vortherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (82)

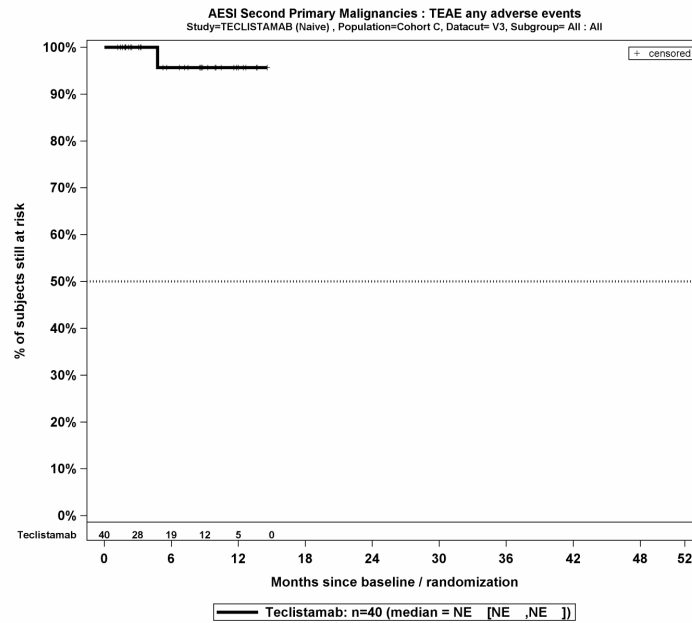
Abbildung 4-339: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Sekundärmalignome – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Tabelle 4-178: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome – RP2D BCMA vortherapiert* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert		
UE von besonderem Interesse – <i>Sekundärmalignome</i>	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b
Datenschnitt 16.03.2022		
Gesamt UE	1/40 (2,5%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)		

Zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Sekundärmalignome – RP2D BCMA vorthherapiert* im Behandlungsarm 1 Ereignis (2,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

In Abbildung 4-340 ist die Kaplan-Meier-Kurve für die Endpunkte *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome – RP2D BCMA vorthherapiert* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NE: Nicht verfügbar

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (83)

Abbildung 4-340: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Gesamt UE – Sekundärmalignome – RP2D BCMA vorthherapiert*, Studie MajesTEC-1, nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 aufgeführt

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

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

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

Für die Studie MajesTEC-1 werden zahlreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Es ergibt sich die in der Tabelle 4-179 dargestellte Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.

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

Tabelle 4-179: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Studie MajesTEC-1

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECCO-PS zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	Refraktärität ^a	ISS-Stadium zu Baseline	R-ISS-Stadium zu Baseline	Vorangegangene ASCT	Vorangegangene AlloSCT	Myelomtyp	Zytogenetisches Risikoprofil	Anteil Plasmazellen im Knochenmark	Extramedulläre Plasmazytome	Region	Dosierungsschema	Vorangegangene Anti-BCMA Therapie ^b
Mortalität																			
Gesamtüberleben ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Morbidität																			
PFS																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Gesamtansprechrte ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Komplettes Ansprechen oder besser ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Stringentes komplettes Ansprechen ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Komplettes Ansprechen ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	Refraktärität ^a	ISS-Stadium zu Baseline	R-ISS-Stadium zu Baseline	Vorangegangene ASCT	Vorangegangene AlloSCT	Myelomtyp	Zytogenetisches Risikoprofil	Anteil Plasmazellen im Knochenmark	Extramedulläre Plasmozytome	Region	Dosierungsschema	Vorangegangene Anti-BCMA Therapie ^b
Sehr gutes partielles Ansprechen ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Partielles Ansprechen ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Zeit bis zum besten Ansprechen ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Zeit bis zum ersten Ansprechen ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Dauer des Ansprechens ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵ ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶ ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte ^c																			

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	Refraktärität ^a	ISS-Stadium zu Baseline	R-ISS-Stadium zu Baseline	Vorangegangene ASCT	Vorangegangene AlloSCT	Myelomtyp	Zytogenetisches Risikoprofil	Anteil Plasmazellen im Knochenmark	Extramedulläre Plasmozytome	Region	Dosierungsschema	Vorangegangene Anti-BCMA Therapie ^b
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Fatigue – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	Refraktärität ^a	ISS-Stadium zu Baseline	R-ISS-Stadium zu Baseline	Vorangegangene ASCT	Vorangegangene AlloSCT	Myelomtyp	Zytogenetisches Risikoprofil	Anteil Plasmazellen im Knochenmark	Extramedulläre Plasmozytome	Region	Dosierungsschema	Vorangegangene Anti-BCMA Therapie ^b
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Fatigue – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Insomnie – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte^c																			

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	Refraktärität ^a	ISS-Stadium zu Baseline	R-ISS-Stadium zu Baseline	Vorangegangene ASCT	Vorangegangene AlloSCT	Myelomtyp	Zytopogenetisches Risikoprofil	Anteil Plasmazellen im Knochenmark	Extramedulläre Plasmazytome	Region	Dosierungsschema	Vorangegangene Anti-BCMA Therapie ^b
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Obstipation – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	Refraktärität ^a	ISS-Stadium zu Baseline	R-ISS-Stadium zu Baseline	Vorangegangene ASCT	Vorangegangene AlloSCT	Myelomtyp	Zytogenetisches Risikoprofil	Anteil Plasmazellen im Knochenmark	Extramedulläre Plasmozytome	Region	Dosierungsschema	Vorangegangene Anti-BCMA Therapie ^b
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Obstipation – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte^c																			

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	Refraktärität ^a	ISS-Stadium zu Baseline	R-ISS-Stadium zu Baseline	Vorangegangene ASCT	Vorangegangene AlloSCT	Myelomtyp	Zytogenetisches Risikoprofil	Anteil Plasmazellen im Knochenmark	Extramedulläre Plasmozytome	Region	Dosierungsschema	Vorangegangene Anti-BCMA Therapie ^b
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
PGI-S – Verbesserung ≥ MCID 1 Punkt ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
PGI- S – Verschlechterung ≥ MCID 1 Punkt ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Gesundheitsbezogene Lebensqualität																			
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Rollenfunktion– Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte ^c																			

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	Refraktärität ^a	ISS-Stadium zu Baseline	R-ISS-Stadium zu Baseline	Vorangegangene ASCT	Vorangegangene AlloSCT	Myelomtyp	Zytogenetisches Risikoprofil	Anteil Plasmazellen im Knochenmark	Extramedulläre Plasmazytome	Region	Dosierungsschema	Vorangegangene Anti-BCMA Therapie ^b
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Rollenfunktion– Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	Refraktärität ^a	ISS-Stadium zu Baseline	R-ISS-Stadium zu Baseline	Vorangegangene ASCT	Vorangegangene AlloSCT	Myelomtyp	Zytogenetisches Risikoprofil	Anteil Plasmazellen im Knochenmark	Extramedulläre Plasmozytome	Region	Dosierungsschema	Vorangegangene Anti-BCMA Therapie ^b
Rollenfunktion– Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Rollenfunktion– Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte^c																			

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	Refraktärität ^a	ISS-Stadium zu Baseline	R-ISS-Stadium zu Baseline	Vorangegangene ASCT	Vorangegangene AlloSCT	Myelomtyp	Zytogenetisches Risikoprofil	Anteil Plasmazellen im Knochenmark	Extramedulläre Plasmozytome	Region	Dosierungsschema	Vorangegangene Anti-BCMA Therapie ^b
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Verträglichkeit																			
Gesamt UE ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Schwerwiegende UE ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
UE, die zum Therapieabbruch führen ^c																			
MajesTEC-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS zu Baseline	Nierenfunktion zu Baseline	Leberfunktion zu Baseline	Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	Refraktärität ^a	ISS-Stadium zu Baseline	R-ISS-Stadium zu Baseline	Vorangegangene ASCT	Vorangegangene AlloSCT	Myelomtyp	Zytogenetisches Risikoprofil	Anteil Plasmazellen im Knochenmark	Extramedulläre Plasmozytome	Region	Dosierungsschema	Vorangegangene Anti-BCMA Therapie ^b
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p>a: In der Kohorte <i>RP2D nicht-BCMA vorththerapiert</i> sind 99,4 % der Studienteilnehmer refraktär zur vorangegangenen Therapielinie. In der Kohorte <i>RP2D BCMA vorththerapiert</i> sind alle Studienteilnehmer refraktär zur vorangegangenen Therapielinie. Daher werden keine Subgruppenanalysen für das Subgruppenmerkmal durchgeführt.</p> <p>b: ausschließlich für Kohorte <i>RP2D BCMA vorththerapiert</i></p> <p>c: Subgruppenanalysen werden durchgeführt, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens zehn Studienteilnehmer umfasst und darüber hinaus bei binären Endpunkten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien dokumentiert wurden.</p> <p>Abkürzungen: AlloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensions Questionnaire Visual Analogue Scale; ISS: International Staging System; MCID: Minimal Clinically Important Difference; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PGI-S: Patient Global Impression of Severity; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>																			

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-180 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-180: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für MajesTEC-1

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator- b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator- d>
Nicht angezeigt						

Eine Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren anhand von Interaktionstests ist bei einarmigen Studien aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Daher können keine Interaktionsterme für die durchgeführten Subgruppenanalysen zur Studie MajesTEC-1 dargestellt werden.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind tabellarisch im Anhang 4-H dargestellt. Zur Bewertung liegt nur die Studie MajesTEC-1 vor, eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-181: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

64007957MMY1001 (MajesTEC-1; NCT04557098, NCT03145181)
A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma
Studiendokumente
Studienprotokoll (Amendment 15/US-4/SS-2) 64007957MMY1001 (5)
Statistischer Analyseplan (Amendment 2) 64007957MMY1001 (84)
Studienbericht 64007957MMY1001 (Datenschnitt: 16.03.2022) (80)
Janssen Zusatzanalysen (67, 68, 82, 83)
Publikationen
Usmani et al. 2021 (72)
Moreau et al. 2022 (4)
Studienregistereinträge
ClinicalTrials.gov NCT04557098 (MajesTEC-1, TECLIMMY1001-P3) (73); NCT03145181 (MajesTEC-1 TECLIMMY1001-P2) (77)
WHO ICTRP (75, 76, 78)
EU CT EudraCT 2016-002122-36 (74)

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Teclistamab ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor sowie einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Die Aussagekraft der Nachweise für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Teclistamab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus der zulassungsbegründenden einarmigen Phase I/II-Studie MajesTEC-1.

Im vorliegenden Dossier werden für die Studie MajesTEC-1 die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit dargestellt, die im Anwendungsgebiet aus medizinischer Sicht etabliert und anerkannt sind. Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um ein einarmiges Studiendesign handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen. Auf eine Bewertung endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte wird entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage ebenfalls verzichtet.

Detaillierte Ausführungen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie MajesTEC-1 auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.8 zu entnehmen. Die Merkmale der analysierten Studienpopulation sind vergleichbar mit den typischen demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika und bilden das relevante Patientenkollektiv im deutschen Versorgungskontext adäquat ab.

In der Gesamtschau wird festgestellt, dass die Aussagekraft der im Dossier vorgelegten zulassungsbegründenden Studie aufgrund des einarmigen Studiendesigns begrenzt ist.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Teclistamab ergibt sich im gegenständlichen Anwendungsgebiet aus den Ergebnissen der zulassungs begründenden Studie MajesTEC-1. Es werden Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berichtet. Für die patientenberichteten Endpunkte werden die Ergebnisse der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Teclistamab herangezogen. Die Analysen beruhen auf dem nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt der Studie MajesTEC-1 vom 16.03.2022.

4.4.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Das Multiple Myelom ist eine maligne hämatologische Erkrankung. Die Verlängerung des *Gesamtüberlebens* ist eines der zentralen Therapieziele in der Behandlung des Multiplen Myeloms.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* beträgt das mediane Gesamtüberleben unter Teclistamab 18,27 Monate.

In der Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* beträgt das mediane Gesamtüberleben unter Teclistamab 13,21 Monate.

4.4.2.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* sowie der *EQ-5D VAS*, den *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*

und dem *PGI-S* abgeleitet. Zudem werden die klinisch relevanten Endpunkte *PFS*, *Ansprechen*, *Zeit bis zum Ansprechen*, *Dauer des Ansprechens* sowie die *MRD-Negativitätsrate* dargestellt.

Progressionsfreies Überleben

Die Bedeutung des *PFS* als klinisch relevanter Endpunkt zeigt sich in der herausgehobenen Rolle als primärer Endpunkt in pivotalen klinischen Studien in der Onkologie. *PFS* ist geeignet, bereits nach kurzer Studiendauer belastbare Aussagen über die Wirksamkeit von Therapien zu treffen. Des Weiteren stellt die Progressionsfreiheit ein relevantes Therapieziel dar. Insbesondere mehrfach vorbehandelte Patienten sollen möglichst lange in stabiler Remission gehalten werden, um eine positive Prognose im Hinblick auf den Gesundheitszustand und das Gesamtüberleben aufrechtzuerhalten. Die eigenständige Patientenrelevanz des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben* im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren wird kontrovers diskutiert, aufgrund der klinischen Bedeutung des Endpunktes werden die Ergebnisse im vorliegenden Dossier dargestellt.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* beträgt das mediane *PFS* unter Teclistamab 11,3 Monate.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* beträgt das mediane *PFS* unter Teclistamab 4,4 Monate.

Ansprechen

Das Erreichen eines bestmöglichen Ansprechens mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen ist das erste Ziel der Behandlung und demnach von hoher klinischer Relevanz. Das Ansprechen auf die Therapie misst die Reduktion der Myelomzellen im Knochenmark und ist der früheste messbare Erfolg einer Behandlung. Darüber hinaus gibt es auch Auskunft über die Wirksamkeit und Prognose einer Therapie. Als Konsequenz hieraus ist das Ansprechen relevant für die Entscheidung über die Fortführung der eingeleiteten Therapie. Die Endpunkte, die das Ansprechen betreffen, werden aufgrund ihrer klinischen Relevanz zur Unterstützung der Evidenz berichtet.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* liegt die *Gesamtansprechrates* unter Teclistamab bei 63 %. Ein *Komplettes Ansprechen oder besser* erreichen 39,4 % der Studienteilnehmer und ein *Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser* 58,8 % der Studienteilnehmer. 32,7 % der Studienteilnehmer erreichen ein *Stringentes komplettes Ansprechen*, 6,7 % der Studienteilnehmer ein *Komplettes Ansprechen*, 19,4 % der Studienteilnehmer ein *Sehr gutes partielles Ansprechen* und 4,2 % der Studienteilnehmer ein *Partielles Ansprechen*.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* liegt die *Gesamtansprechrates* unter Teclistamab bei 52,2 %. Ein *Komplettes Ansprechen oder besser* erreichen 27,5 % der Studienteilnehmer und ein *Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser* 47,5 % der Studienteilnehmer. 27,5 % der Studienteilnehmer erreichen ein *Stringentes komplettes Ansprechen*, 20,0 % der Studienteilnehmer ein *Sehr gutes partielles Ansprechen* und 5,0 % der Studienteilnehmer ein *Partielles Ansprechen*.

Zeit bis zum Ansprechen

Das Ansprechen soll möglichst rasch und umfassend erfolgen, weshalb die *Zeit bis zum Ansprechen* ein zusätzlicher relevanter Wirksamkeitsendpunkt in der Therapie des Multiplen Myeloms ist. In diesem Zusammenhang ist die *Zeit bis zum Ansprechen* relevant für die Entscheidung über die Fortführung der eingeleiteten Therapie. Der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* wird aufgrund seiner klinischen Relevanz zur Unterstützung der Evidenz berichtet.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zum besten Ansprechen* unter Teclistamab 3,94 Monate. Die mediane *Zeit bis zum ersten Ansprechen* beträgt 1,18 Monate.

In der Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zum besten Ansprechen* unter Teclistamab 4,01 Monate. Die mediane *Zeit bis zum ersten Ansprechen* beträgt 1,25 Monate.

Dauer des Ansprechens

Die *Dauer des Ansprechens* gilt als Beleg für die Wirkung einer Therapie und als essenzielles Therapieziel im Multiplen Myelom. Der Patient profitiert umso mehr, je länger die Zeitspanne anhält, in der die Gefahr eines Fortschreitens der Erkrankung reduziert wird. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* wird aufgrund seiner klinischen Relevanz zur Unterstützung der Evidenz berichtet.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* beträgt die mediane *Dauer des Ansprechens* in der Population mit bewertbarem Ansprechen (\geq PR) unter Teclistamab 18,43 Monate.

In der Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* wurde die mediane *Dauer des Ansprechens* in der Population mit bewertbarem Ansprechen (\geq PR) noch nicht erreicht.

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Häufig ist das progrediente Voranschreiten der Erkrankung durch das Auftreten charakteristischer, schwerwiegender Symptome geprägt. In der Behandlung des Multiplen Myeloms werden Patienten daher eng überwacht. Sofern sich in der patientenindividuellen Betrachtung ein Hinweis auf eine bevorstehende Manifestation von bedrohlichen Symptomen ergibt, erfolgt in aller Regel eine unmittelbare Intervention, indem eine neue Myelomtherapie eingeleitet wird, um bereits das erstmalige Auftreten schwerwiegender Symptome zu verhindern. Der Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie steht somit in unmittelbarem Zusammenhang mit einer drohenden spürbaren Zunahme der Morbidität, welche das Unterlassen dieser Intervention zur Folge hätte, und stellt daher ein patientenrelevantes Ereignis dar.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* sowie der Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* wurde die mediane *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* noch nicht erreicht.

MRD-Negativitätsrate

Durch Bestimmung der MRD-Negativität lässt sich die vollständige Eliminierung der Myelomzellen feststellen. Dies fungiert als wichtiger prognostischer Faktor im Hinblick auf eine verzögerte Krankheitsprogression und ein verlängertes Gesamtüberleben. Dem Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* wird im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA derzeit keine eigenständige Patientenrelevanz beigemessen, allerdings werden die Ergebnisse aufgrund der klinischen Relevanz zur Unterstützung der Evidenz berichtet.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* liegt die *MRD-Negativitätsrate* mit einem Schwellenwert von 10^{-5} unter der Therapie mit Teclistamab bei 26,7 %. Für den Schwellenwert von 10^{-6} liegt die *MRD-Negativitätsrate* bei 18,2 %.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* liegt die *MRD-Negativitätsrate* mit einem Schwellenwert von 10^{-5} unter der Therapie mit Teclistamab bei 17,5 %. Für den Schwellenwert von 10^{-6} liegt die *MRD-Negativitätsrate* bei 7,5 %.

EQ-5D VAS

Die VAS des patientenberichteten generischen Fragebogens EQ-5D-5L ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* gemessen anhand der *EQ-5D VAS* 9,89 Monate.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* gemessen anhand der *EQ-5D VAS* 5,29 Monate.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Die Symptomskalen des patientenberichteten Fragebogens *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf die Symptomatik zu detektieren.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* gemessen anhand der *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für *Fatigue* 6,64 Monate, 3,45 Monate für *Schmerz*, 13,96 Monate für *Insomnie* und 14,49 Monate für *Appetitlosigkeit*. Für die übrigen Symptomskalen (*Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Obstipation, Diarrhoe*) wurde die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* noch nicht erreicht.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* gemessen anhand der *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für *Fatigue* 4,93 Monate, 3,06 Monate für *Schmerz*, 6,67 Monate für *Dyspnoe* und 7,00 Monate für *Insomnie*. Für die übrigen Symptomskalen (*Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe*) wurde die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* noch nicht erreicht.

PGI-S

Der patientenberichtete Fragebogen *PGI-S* ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf die Schwere der Erkrankung zu detektieren.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* gemessen anhand des *PGI-S* 3,06 Monate.

In der Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* gemessen anhand des *PGI-S* 2,99 Monate.

4.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Die Skala zum *Allgemeinen Gesundheitszustand* sowie die *Funktionsskalen* des patientenberichteten Fragebogens *EORTC QLQ-C30* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu detektieren.

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* gemessen anhand des *EORTC QLQ-C30 Items Allgemeiner Gesundheitszustand* 7,13 Monate. Gemessen anhand der *EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* für die *Rollenfunktion* 8,74 Monate, 4,34 Monate für die *Emotionale Funktion* und 12,19 Monate für die *Soziale Funktion*. Für die übrigen Funktionsskalen (*Physische Funktion*, *Kognitive Funktion*, *Soziale Funktion*) wurde die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* noch nicht erreicht.

In der Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* gemessen anhand des *EORTC QLQ-C30 Items Allgemeiner Gesundheitszustand* 7,00 Monate. Gemessen anhand der *EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen* beträgt die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* für die *Rollenfunktion* 4,93 Monate, 6,90 Monate für die *Emotionale Funktion*, 7,00 Monate für die *Kognitive Funktion* und 4,83 Monate für die *Soziale Funktion*. Für die Funktionsskala *Physische Funktion* wurde die mediane *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung* noch nicht erreicht.

4.4.2.4 Verträglichkeit

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Teclistamab zunächst in den Gesamtraten dargestellt.

Gesamtraten der Verträglichkeit

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* tritt bei allen 165 Studienteilnehmern ein *Unerwünschtes Ereignis (UE)* auf (100,0 %), darunter Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (91,5 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (80,0 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (76,4 %) sowie Erkrankungen des Immunsystems (73,9 %). Auch *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigen sich bei fast allen Studienteilnehmern dieser Kohorte (94,5 %). Unter diesen sind besonders häufig Erkrankungen

des Blutes und des Lymphsystems (86,7 %) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (45,5 %). *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* treten bei 64,8 % der Studienteilnehmer dieser Kohorte auf, unter denen am häufigsten Infektionen und parasitäre Erkrankungen (40,6 %) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (13,3 %) beobachtet werden. Lediglich 2 Studienteilnehmer brachen aufgrund von UE die Therapie mit Teclistamab ab (1,2 %).

In der Kohorte *RP2D BCMA vorthherapiert* tritt bei allen 40 Studienteilnehmern ein UE auf (100,0 %), darunter Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (87,5 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (82,5 %), Erkrankungen des Immunsystems (70,0 %) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (65,0 %). Auch *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigen sich bei fast allen Studienteilnehmern dieser Kohorte (92,5 %). Unter diesen sind besonders häufig Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (85,0 %) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (30,0 %). *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* treten bei 60,0% der Studienteilnehmer dieser Kohorte auf, unter denen am häufigsten Infektionen und parasitäre Erkrankungen (25,0 %) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (12,5 %) beobachtet werden. Kein Studienteilnehmer brach aufgrund von UE die Therapie mit Teclistamab ab.

Unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC und PT

Die zuvor genannten häufig beobachteten UE werden im Folgenden auf Ebene der SOC und auf Ebene der individuellen PTs unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz näher charakterisiert.

SOC Erkrankungen des Immunsystems

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* weisen 73,9 % der Studienteilnehmer und in der Kohorte *RP2D BCMA vorthherapiert* 70,0 % der Studienteilnehmer *Gesamt UE* aus der SOC *Erkrankungen des Immunsystems* auf. Fast alle der in dieser SOC aufgetretenen UE sind von einem geringen Schweregrad. In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* sind bei 8,5 % der Studienteilnehmer die UE innerhalb dieser SOC schwerwiegend. In der Kohorte *RP2D BCMA vorthherapiert* sind bei nur 10,0 % der Studienteilnehmer die UE innerhalb dieser SOC schwerwiegend. Es treten innerhalb der SOC auf der Ebene der individuellen PT in beiden Kohorten die beiden PT Zytokin-Freisetzungssyndrom sowie Hypogammaglobulinämie auf.

72,1 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* und 65,0 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D BCMA vorthherapiert* weisen auf der Ebene *Gesamt UE* ein Zytokin-Freisetzungssyndrom auf, von denen fast alle vom Schweregrad 1 und 2 sind. Lediglich bei einem Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* zeigt sich ein Zytokin-Freisetzungssyndrom vom Schweregrad 3. Bei 8,5 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorthherapiert* und bei 7,5 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D BCMA vorthherapiert* sind die Zytokin-Freisetzungssyndrome schwerwiegend. Bei keinem Studienteilnehmer der beiden Kohorten führt ein Zytokin-Freisetzungssyndrom zum Therapieabbruch.

14,5 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* und 10,0 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* weisen auf der Ebene *Gesamt UE* einen PT Hypogammaglobulinämie auf, von denen die meisten vom Schweregrad 1 und 2 sind. Nur 1,8 % der Studienteilnehmer der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* und keiner der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* zeigt ein Schweregrad 3 oder größer. Keines der Ereignisse ist schwerwiegend. Zudem führt bei keinem Studienteilnehmer der beiden Kohorten eine Hypogammaglobulinämie zum Therapieabbruch.

Klinische Betrachtung

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom ist ein für den Einsatz von bispezifischen Antikörpern charakteristisches und absehbares UE, welches mit dem Wirkmechanismus assoziiert ist. Zudem wird es auch unter CAR-T-Zelltherapien beobachtet und es liegt daher Erfahrung in der Diagnose und Therapie dieses UE vor. Die Symptome umfassen unter anderem Fieber, Hypoxie und Hypotonie. In schweren Fällen können Funktionsstörungen der Organe bis hin zum Organversagen auftreten. Ausgehend von einem Zytokin Freisetzungssyndrom kann es unter Beteiligung des zentralen Nervensystems auch zur Ausbildung eines immuneffektorzellenassoziierten Neurotoxizitätssyndroms (Immune Effector Cell Associated Neurotoxic Syndrome, ICANS) kommen. ICANS können in seltenen Fällen schwer verlaufen, sodass eine frühe Diagnose und ggf. rasche Einleitung einer Therapie erforderlich sind, um eine adäquate Behandlung zu gewährleisten. Gemäß der Fachinformation soll Teclistamab von Ärzten mit entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal und mit geeigneter medizinischer Ausrüstung angewendet werden, um schwere Reaktionen, einschließlich des Zytokin-Freisetzungssyndroms, zu behandeln (1). Um das Risiko für ein Zytokin-Freisetzungssyndrom zu verringern, wird Teclistamab schrittweise aufdosiert. Zudem wird eine Prämedikation während der Aufdosierungsphase mit einem Kortikosteroid, einem Antihistaminikum sowie einem Antipyretikum angewendet. Neuere Daten weisen darauf hin, dass durch die einmalige prophylaktische Gabe des anti-IL-6R Antikörpers Tocilizumab die Häufigkeit von Zytokin-Freisetzungssyndromen reduziert werden konnte, ohne dabei das Ansprechen von Teclistamab zu beeinträchtigen (2).

Unter der Therapie mit Teclistamab tritt häufig eine Hypogammaglobulinämie auf, die mit einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber Infektionen assoziiert ist. Infektionen werden bei Patienten mit Multiplem Myelom häufig beobachtet und werden weiter unten detailliert beschrieben. Bei keinem der Studienteilnehmer kann eine Hypogammaglobulinämie vom Schweregrad 3 oder größer oder eine schwerwiegende Hypogammaglobulinämie festgestellt werden. Das Risiko für schwere Infektionen (\geq Grad 3) kann durch die prophylaktische Gabe von intravenösen Immunglobulinen (IVIg) signifikant reduziert werden (3).

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* der Studie MajesTEC-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* häufig in der Kategorie der *Gesamt UE* (91,5 %). 86,7 % der Studienteilnehmer weisen in dieser *SOC schwere UE (CTCAE Grad \geq 3)* auf. Bei 64,5 % der Studienteilnehmer tritt der PT *Neutropenie*, bei 37,0 % der PT *Anämie*, bei 32,7 % der PT *Lymphopenie*, bei 21,2 % der

PT *Thrombozytopenie* und bei 7,3 % der Studienteilnehmer der PT *Leukopenie* als *Schweres UE* auf. Für 4,8 % der Studienteilnehmer werden in der gegenständlichen SOC *Schwerwiegende UE* gemeldet, wobei für 0,6 % der Studienteilnehmer *Schwerwiegende UE* für den PT *Anämie* und für 1,2 % *Schwerwiegende UE* für den PT *Neutropenie* berichtet werden. Trotz der häufig auftretenden UE innerhalb der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* führen diese zu keinem Abbruch der Therapie mit Teclistamab.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* der Studie MajesTEC-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* häufig in der Kategorie der *Gesamt UE* (87,5 %). 85,0 % der Studienteilnehmer weisen in dieser SOC *Schwere UE* (CTCAE Grad ≥ 3) auf. Bei 62,5 % der Studienteilnehmer tritt der PT *Neutropenie*, bei 42,5 % der PT *Lymphopenie*, bei 35,0 % der PT *Anämie*, bei 30,0 % der PT *Thrombozytopenie* und bei 7,5 % der PT *Leukopenie* und der PT *Febrile Neutropenie* als *Schweres UE* auf. Für 12,5 % der Studienteilnehmer werden in der gegenständlichen SOC *Schwerwiegende UE* gemeldet (7,5 % PT *Febrile Neutropenie*; 5,0 % PT *Anämie*). Trotz der häufig auftretenden UE innerhalb der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* führen diese zu keinem Abbruch der Therapie mit Teclistamab.

Klinische Betrachtung

Zytopenien, insbesondere die in der PT-Aggregation Zytopenie enthaltenen PT *Neutropenie* und PT *Lymphopenie*, können zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen führen. Die aufgetretenen Zytopenien sind klinisch bekannt, in der Regel für die Studienteilnehmer nicht spürbar und gut therapierbar. Mögliche Komplikationen wie Infektion oder Sepsis sind präventiv wie auch elektiv mit Antibiotika gut behandelbar. Die aufgetretenen Ereignisse führen bei keinem der Studienteilnehmer in der Studie MajesTEC-1 zu einem Therapieabbruch.

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* der Studie MajesTEC-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* häufig in der Kategorie der *Gesamt UE* (76,6 %). 45,5 % der Studienteilnehmer weisen in dieser SOC *schwere UE* (CTCAE Grad ≥ 3) auf. Bei 12,7 % der Studienteilnehmer tritt der PT *COVID-19* und bei 12,7 % der PT *Pneumonie* als *schweres UE* auf. Für 40,6 % der Studienteilnehmer werden in der gegenständlichen SOC *Schwerwiegende UE* gemeldet, wobei für 14,5 % der Studienteilnehmer *Schwerwiegende UE* für den PT *COVID-19* und für 10,3 % der Studienteilnehmer *Schwerwiegende UE* für den PT *Pneumonie* berichtet werden. Trotz der häufig auftretenden UE innerhalb der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* führen diese insgesamt nur bei 1,2 % der Studienteilnehmer zu einem Abbruch der Therapie mit Teclistamab.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* der Studie MajesTEC-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* häufig in der Kategorie der *Gesamt UE* (65,0 %). 30,0 % der Studienteilnehmer weisen in dieser SOC *Schwere UE* (CTCAE Grad ≥ 3) auf. Bei 7,5 % der Studienteilnehmer tritt der PT *COVID-19* als *Schweres UE* auf. Für 25,0 % der Studienteilnehmer werden in der SOC *Schwerwiegende UE* gemeldet,

wobei für 10,0 % der Studienteilnehmer *Schwerwiegende UE* für den PT *COVID-19* berichtet wurden. Trotz der häufig auftretenden UE innerhalb der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* führen diese insgesamt zu keinem Abbruch der Therapie mit Teclistamab.

Insgesamt treten unter der Therapie mit Teclistamab in der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* behandlungsbedingt 27 Todesfälle (16,1 %) auf, wovon 15 Fälle (9,1 %) der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* zuzuordnen sind (4). Spezifisch zu nennen sind hierbei die PT *COVID-19* (7,3 %), *Pneumonie* (0,6 %), *Pneumonie durch Streptokokken* (0,6 %) und *Progressive multifokale Leukoenzephalopathie* (0,6 %). Weitere Todesfälle ereignen sich, abgesehen von der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, in Verbindung mit vereinzelt PT innerhalb verschiedener SOC. In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* treten behandlungsbedingt insgesamt 8 Todesfälle (20,0 %) auf, wovon 2 Fälle (5,0 %) dem PT *COVID-19* zuzuordnen sind. Bedingt durch die Durchführung der Studie während der COVID-19 Pandemie sind auch Studienteilnehmer in der Studie MajesTEC-1 von den Folgen der weltweiten Virusinfektion betroffen. Es wurde so früh wie möglich entsprechend den zur Verfügung stehenden Maßnahmen reagiert, in dem die Impfung mit Totimpfstoffen oder nicht replizierenden Impfstoffen, die für die Verwendung in Notfällen zugelassen sind (explizit COVID-19 Impfstoffe), als zulässig in den Ausschlusskriterien im Studienprotokoll definiert sind (5).

Klinische Betrachtung

Infektionen gehören zu den häufig auftretenden UE in der Studie MajesTEC1. Diese stehen zum einen im Zusammenhang mit der sekundären Schwächung des Immunsystems durch die Therapie mit Teclistamab und treten zum anderen in einer Patientenpopulation auf, die aufgrund der mit der Grunderkrankung verbundenen Immunschwäche und der immunsuppressiven Wirkung vorangegangener Myelomtherapien anfälliger für Infekte ist. Diesen häufig mit der Behandlung mit bispezifischen Antikörpern assoziierten Infektionen kann durch eine anti-virale, anti-bakterielle und anti-fungale Prophylaxe entgegenwirkt werden (6). Es ist darüber hinaus zu beachten, dass es sich bei der Zulassungsbegründenden Studie MajesTEC1 um eine Studie zur Erstanwendung am Menschen handelt. Der Umgang mit innovativen Substanzen erfordert ein besonders umsichtiges Reagieren auf Veränderungen des Zustands der Studienteilnehmer, wobei sich ein routinierter Umgang mit Substanzen eines neuen Wirkmechanismus erst im Laufe der Zeit einstellt. So wurden die Maßnahmen zum Umgang mit Nebenwirkungen im Protokoll angepasst, z. B. im Hinblick auf die COVID-19 Pandemie und damit einhergehenden Risiken. Inzwischen wurden Daten publiziert, die eine weitere Reduktion der Nebenwirkungen in der regulären Anwendung nahelegen. So zeigte sich, dass eine präventive Gabe von IVIG die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen deutlich reduzieren konnte (3). Gleichmaßen ist der therapeutische Einsatz von IVIG im Kontext von (wiederkehrenden) Infektionen bei Patienten mit sekundärer Immundefizienz möglich (7). Zudem wurde gezeigt, dass eine Umstellung auf ein zweiwöchentliches Dosierschema bei Patienten, die für mindestens 6 Monate eine CR erreicht haben, zu einer Abnahme der Infektionen führte (8).

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

In der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* der Studie MajesTEC-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* häufig in der Kategorie der *Gesamt UE* (80,0 %). Die meisten der aufgetretenen UE sind von einem geringen Schweregrad. 9,1 % der Studienteilnehmer weisen in dieser *SOC Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* auf. Für 13,3 % der Studienteilnehmer wurden in der gegenständlichen *SOC Schwerwiegende UE* berichtet. Es treten keine im Zusammenhang mit der *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* in Verbindung stehende Abbrüche der Behandlung mit Teclistamab auf.

In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* der Studie MajesTEC-1 sind behandlungsbedingte Ereignisse der *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* häufig in der Kategorie der *Gesamt UE* (82,5 %). Die meisten der in dieser *SOC* aufgetretenen UE sind von einem geringen Schweregrad. 7,5 % der Studienteilnehmer weisen in dieser *SOC Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* auf. Bei 5,0 % der Studienteilnehmer tritt der *PT Asthenie* in der Kategorie der *Schweren UE* auf. Für 10,0 % der Studienteilnehmer werden in der gegenständlichen *SOC Schwerwiegende UE* berichtet. Es treten keine im Zusammenhang mit der *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* in Verbindung stehende Abbrüche der Behandlung mit Teclistamab auf.

Insgesamt treten unter der Therapie mit Teclistamab in der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* behandlungsbedingt 27 Todesfälle (16,1 %) auf, wovon 6 Fälle (3,6 %) der *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* zuzuordnen sind. Spezifisch zu nennen sind hierbei die *PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes* (2,4 %), *Multiorgandysfunktionssyndrom* (0,6 %) und *Organversagen* (0,6 %). In der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* treten behandlungsbedingt insgesamt 8 Todesfälle (20,0 %) auf, wovon 2 Fälle (5,0 %) der *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* zuzuordnen sind. Spezifisch zu nennen sind hierbei die *PT Multiorgandysfunktionssyndrom* (2,5 %) und *Plötzlicher Tod* (2,5 %).

Klinische Betrachtung

Reaktionen auf die Verabreichung der Therapie mit Teclistamab sind erwartbare und in der Regel gut beherrschbare UE, die in der Fachinformation beschrieben werden (1). Die in der Studie MajesTEC1 beobachteten UE in der Kategorie Jegliche UE sind gut behandelbar und führen nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen. In der Regel sind die beobachteten UE dieser Kategorie von niedrigem Grad. Bei dem mit Teclistamab behandelten Patientenkollektiv handelt es sich zudem um eine stark vorbehandelte Population, die oftmals mehrere Komorbiditäten aufweist. Im Studienprotokoll wurden von Beginn an supportive und prophylaktische Maßnahmen ergriffen, um das Auftreten von Nebenwirkungen zu reduzieren.

4.4.2.5 Subgruppenanalysen

Aufgrund des einarmigen Studiendesign der Studie MajesTEC-1 haben die präsentierten Subgruppenresultate lediglich einen informativen Charakter und werden im vorliegenden Dossier deskriptiv dargestellt.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert daher stärker oder geringer von der Therapie mit Teclistamab. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

4.4.2.6 Gesamtschau

Die nachfolgende Tabelle 4-182 fasst das Ausmaß des Zusatznutzens von Teclistamab unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz der Studie MajesTEC-1 und der patientenrelevanten Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit zusammen.

Tabelle 4-182: Übersicht der Studienergebnisse der Studie MajesTEC-1 zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie MajesTEC-1 ^a Kein Beleg für einen Zusatznutzen			
Endpunkt	Methodische Angaben	Kohorte nicht-BCMA vortherapiert	Kohorte BCMA vortherapiert
Endpunktkategorie Mortalität			
Gesamtüberleben	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	68/165 (41,2) 18,27 [15,08; NA]	17/40 (42,5) 13,21 [8,31; 14,42]
Endpunktkategorie Morbidität			
PFS			
	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	85/165 (51,5) 11,30 [8,77; 17,15]	24/40 (60,0) 4,40 [1,31; NA]
Ansprechen			
Gesamtansprechrates	n/N (%)	104/165 (63,0)	21/40 (52,5)
Komplettes Ansprechen oder besser	n/N (%)	65/165 (39,4)	11/40 (27,5)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser	n/N (%)	97/165 (58,8)	19/40 (47,5)
Stringentes komplettes Ansprechen	n/N (%)	54/165 (32,7)	11/40 (27,5)
Komplettes Ansprechen	n/N (%)	11/165 (6,7)	0/40 (0,0)

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie			
MajesTEC-1 ^a			
Kein Beleg für einen Zusatznutzen			
Endpunkt	Methodische Angaben	Kohorte nicht-BCMA vortherapiert	Kohorte BCMA vortherapiert
Sehr gutes partielles Ansprechen	n/N (%)	32/165 (19,4)	8/40 (20,0)
Partielles Ansprechen	n/N (%)	7/165 (4,2)	2/40 (5,0)
Zeit bis zum Ansprechen			
Zeit bis zum besten Ansprechen	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	104/165 (63,0) 3,94 [3,29; 4,70]	21/40 (52,5) 4,01 [2,30; 4,93]
Zeit bis zum ersten Ansprechen	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	104/165 (63,0) 1,18 [1,18; 1,45]	21/40 (52,5) 1,25 [1,18; 3,68]
Dauer des Ansprechens			
	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	33/104 (31,7) 18,43 [14,95; NA]	5/21 (23,8) NA [10,51; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie			
	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	64/165 (38,8) NA [12,68; NA]	15/40 (37,5%) NA [5,49; NA]
MRD-Negativitätsrate			
Schwellenwert 10 ⁻⁵	n/N (%)	44/165 (26,7)	7/40 (17,5)
Schwellenwert 10 ⁻⁶	n/N (%)	30/165 (18,2)	3/40 (7,5)
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte			
	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	35/125 (28,0) 9,89 [4,83; NA]	13/40 (32,5) 5,29 [3,06; 8,84]
EORTC QLQ-C30 – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte			
Fatigue	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	49/125 (39,2) 6,64 [3,06; 8,74]	16/40 (40,0) 4,93 [1,41; 7,00]
Übelkeit und Erbrechen	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	10/125 (8,0) NA [NA; NA]	5/40 (12,5) NA [NA; NA]
Schmerz	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	58/125 (46,4) 3,45 [1,61; 5,42]	20/40 (50,0) 3,06 [1,25; 8,61]
Dyspnoe	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	30/125 (24,0) NA [6,64; NA]	13/40 (32,5) 6,67 [3,32; NA]
Insomnie	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	38/125 (30,4) 13,96 [5,29; NA]	12/40 (30,0) 7,00 [2,50; NA]

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie			
MajesTEC-1 ^a			
Kein Beleg für einen Zusatznutzen			
Endpunkt	Methodische Angaben	Kohorte nicht-BCMA vortherapiert	Kohorte BCMA vortherapiert
Appetitlosigkeit	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	26/125 (20,8) 14,49 [12,26; NA]	6/40 (15,0) NA [6,67; NA]
Obstipation	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	28/125 (22,4) NA [NA; NA]	10/40 (25,0) NA [3,32; NA]
Diarrhoe	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	23/125 (18,4) NA [NA; NA]	4/40 (10,0) NA [NA; NA]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt			
	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	66/125 (52,8) 3,06 [1,45; 3,45]	22/40 (55,0) 2,99 [1,22; 3,06]
Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30 – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte			
Allgemeiner Gesundheitszustand	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	43/125 (34,4) 7,13 [3,09; NA]	13/40 (32,5) 7,00 [3,02; NA]
Rollenfunktion	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	41/125 (32,8) 8,74 [4,89; NA]	15/40 (37,5) 4,93 [3,06; NA]
Emotionale Funktion	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	49/125 (39,2) 4,34 [3,02; 8,51]	14/40 (35,0) 6,90 [1,25; NA]
Physische Funktion	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	26/125 (20,8) NA [NA; NA]	8/40 (20,0) NA [5,06; NA]
Kognitive Funktion	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	29/125 (23,2) NA [7,10; NA]	12/40 (30,0) 7,00 [1,25; NA]
Soziale Funktion	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	40/125 (32,0) 12,19 [3,06; NA]	16/40 (40,0) 4,83 [1,25; NA]
Endpunktkategorie Verträglichkeit			
Gesamt UE (ergänzend dargestellt)	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	165/165 (100,0%) 0,07 [NA; NA]	40/40 (100,0%) 0,07 [0,07; 0,10]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	156/165 (94,5%) 0,20 [0,16; 0,23]	37/40 (92,5%) 0,20 [0,10; 0,85]
Schwerwiegende UE	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	107/165 (64,8%) 4,34 [3,02; 7,13]	24/40 (60,0%) 3,94 [0,85; 8,54]

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie			
MajesTEC-1 ^a			
Kein Beleg für einen Zusatznutzen			
Endpunkt	Methodische Angaben	Kohorte nicht-BCMA vorththerapiert	Kohorte BCMA vorththerapiert
UE, die zum Therapieabbruch führen	n/N (%) Median [95%-KI], Monate	2/165 (1,2%) NA [NA; NA]	0/40 (0,0%) NA [NA; NA]
a: Datenschnitt (16.03.2022) Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensions Questionnaire Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Ereignisse; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NA: nicht verfügbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); UE: Unerwünschtes Ereignis			

Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie MajesTEC-1 zeigen in der Gesamtschau in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität übereinstimmende Vorteile für Teclistamab. Teclistamab zeigt bei dem im Anwendungsgebiet untersuchten mehrfach vorbehandelten Patientenkollektiv nicht nur ein hohes und rasches Ansprechen, sondern zudem auch ein langanhaltendes und sehr tiefes Ansprechen. Des Weiteren zeigt sich unter der Therapie mit Teclistamab eine besonders langanhaltende progressionsfreie Überlebenszeit. Hierdurch ergibt sich ein therapierelevanter Nutzen bei gleichzeitiger Verbesserung krankheitsbedingter Symptome und gesundheitsbezogener Lebensqualität.

Hinsichtlich der Sicherheit zeigt Teclistamab ein vorhersehbares und kontrollierbares Nebenwirkungsprofil, das hauptsächlich unerwünschte Ereignisse umfasst, die in der Regel reversibel sind und nicht zu einem Abbruch der Therapie mit Teclistamab führen. Die unerwünschten Ereignisse lassen sich in der Versorgungsrealität durch sensibles Monitoring und adäquate Behandlung kontrollieren. Neue Therapien stellen eine Herausforderung im Hinblick auf den Umgang mit Nebenwirkungen dar. Bei der zulassungsbegründenden Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine Studie zur Erstanwendung am Menschen. Der Umgang mit innovativen Substanzen erfordert ein besonders umsichtiges Reagieren auf Veränderungen des Zustands der Studienteilnehmer, wobei sich ein routinierter Umgang mit Substanzen eines neuen Wirkmechanismus erst im Laufe der Zeit einstellt. Die Maßnahmen im Studienprotokoll bezüglich der Nebenwirkungen wurden kontinuierlich an neue Erkenntnisse und veränderte Bedingungen (z. B. die COVID-19 Pandemie) angepasst. Die derzeit generierten Erfahrungen in der Anwendung von Teclistamab auch außerhalb der Studie ermöglichen einen sichereren Umgang mit dem für den Wirkstoff spezifischen Nebenwirkungsprofil. Dazu gehören unter anderem die prophylaktische Substitution von IVIG zur Behebung des Antikörpermangels, die prophylaktische Gabe von Tocilizumab zur Verminderung des Auftretens von CRS sowie die Verlängerung des Dosierungsintervalls auf ein zweiwöchentliches Schema.

Insgesamt stellt Teclistamab bedingt durch den neuen Wirkmechanismus eine zusätzliche, äußerst wertvolle Therapieoption für mehrfach vorbehandelte Patienten dar, die auch bei Mehrfachresistenzen eingesetzt werden kann. Insbesondere in hinteren Therapielinien beim Vorliegen einer mehrfach-refraktären Erkrankung ergibt sich ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf, da aufgrund der Mehrfachresistenzen die verbleibenden therapeutischen Optionen mit einer kürzeren Remissionszeit und einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergehen, den die Behandlung mit Teclistamab adressiert. Mit Teclistamab kann nicht nur eine hohe Ansprechrate, sondern auch ein tiefes und dauerhaftes Ansprechen erreicht werden, das mit klinisch erwartbaren und kontrollierbaren Nebenwirkungen einhergeht.

In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz ergibt sich für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet aufgrund der einarmigen zulassungsbegründenden Studie MajesTEC-1 **kein Beleg für einen Zusatznutzen** für Teclistamab.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-183: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor sowie einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	Kein Beleg für einen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Zur Beantwortung der Fragestellung nach dem medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Teclistamab wird die bestverfügbare Evidenz herangezogen. Dabei wird die Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerfO des G-BA zugrunde gelegt.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung zur Beantwortung der Fragestellung wurde keine RCT oder sonstige direktvergleichende Evidenz zu Teclistamab im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet identifiziert (siehe Abschnitte 4.3.1.1.5 und 4.3.2.3.1.5). Bestverfügbare Evidenz stellt die zulassungs begründende, einarmige Phase I/II-Studie MajesTEC-1 dar.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein,

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

1. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation TECVAYLI® Injektionslösung*. Stand: August 2023. 2023.
2. van de Donk NWCJ, Garfall AL, Benboubker L, Uttervall K, Groen K, Rosiñol L, et al. *Evaluation of prophylactic tocilizumab (toci) for the reduction of cytokine release syndrome (CRS) to inform the management of patients (pts) treated with teclistamab in MajesTEC-1*. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16_suppl):8033-8033.
3. Frerichs K, Verkleij C, Mateos MV, Zweegman S, Groen K, Kuipers I, et al. *Abstract: P1506. TECLISTAMAB REDUCES POLYCLONAL IMMUNOGLOBULIN LEVELS AND IMPAIRS VACCINATION RESPONSES IN HEAVILY PRETREATED MM PATIENTS*. Abstract Type: Poster Presentation 2023. p. 1-2. https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/385954/kristine.frerichs.teclistamab.reduces.polyclonal.immunoglobulin.levels.and.html?f=menu%3D16%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Ace_id%3D2489%2Aot_id%3D27906%2Atrend%3D4016%2Amarker%3D4178.
4. Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. *Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*. *New England journal of medicine*. 2022;387(6):495-505.
5. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. MajesTEC-1. Protocol 64007957MMY1001; Phase 1/2. AMENDMENT 15/US-4/SS-2 (US10004). JNJ-64007957 (teclistamab)*. 2023.
6. Mohan M, Chakraborty R, Bal S, Nellore A, Baljevic M, D'Souza A, et al. *Recommendations on prevention of infections during chimeric antigen receptor T-cell and bispecific antibody therapy in multiple myeloma*. *Br J Haematol*. 2023.
7. CSL Behring GmbH. *Fachinformation Privigen 100 mg/ml Infusionslösung*. Stand: November 2020. 2020.
8. Bhutani M, Garfall A, Uttervall K, Usmani SZ, Karlin L, Benboubker L, et al. *Poster P881: Durability of Responses with Biweekly Dosing of Teclistamab in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Achieving a Clinical Response in the Majestec-1 Study*. Presented at the European Hematology Association (EHA) 2023 Hybrid Congress; June 8–11, 2023; Frankfurt.
9. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-041 Teclistamab zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom*. Datum: 12. Oktober 2020. 2020.
10. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2022-B-031-z (2020-B-041) Teclistamab zur Behandlung des multiplen Myeloms*. Datum: 13.04.2022. 2022.
11. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Melphalanflufenamid (Multiples Myelom (nach mind. 3 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason))*. Vom 16. März 2023. 2023 [abgerufen am: 27.06.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5905/2023-03-16_AM-RL-XII_Melphalanflufenamid_D-868_BAnz.pdf.
12. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im*

- Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch die Beschlüsse vom 20. April 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.07.2023 B1 und BAnz AT 21.07.2023 B2 in Kraft getreten am 22. Juli 2023. 2023 [abgerufen am: 27.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO_2023-04-20_iK_2023-07-22.pdf.*
13. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022 [abgerufen am: 27.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.*
 14. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report. Version 1.1. 2011 [abgerufen am: 27.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_version_1-1_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf?rev=185860.*
 15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL. 2022 [abgerufen am: 27.06.2023]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.*
 16. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia Leitlinie Multiples Myelom. Stand: Mai 2018. 2018 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.*
 17. EMA. *European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. 2019 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf.*
 18. FDA. *Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2018 [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.*
 19. Chavda SJ, Yong K. *Multiple myeloma. Br J Hosp Med (Lond). 2017;78(2):C21-C27.*
 20. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013 [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf.*
 21. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. The Lancet Oncology. 2016;17(8):e328-e346.*
 22. Lonial S, Anderson KC. *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. Leukemia. 2014;28(2):258-268.*
 23. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. hier: Wirkstoff Idecabtagen vicleucel (D-779). 2022 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-781/2022-05-09_Wortprotokoll_Idecabtagen_vicleucel_D-779.pdf.*

24. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-019. Datum: 6. Mai 2014.* 2014.
25. Laubach J, Richardson P, Anderson K. *Multiple myeloma.* *Annu Rev Med.* 2011;62:249-264.
26. Mina R, Oliva S, Boccadoro M. *Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: State of the Art and Future Perspectives.* *J Clin Med.* 2020;9(7):2142.
27. Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, Gonzalez M, Barrio S, Ayala R, et al. *Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma.* *Blood.* 2014;123(20):3073-3079.
28. Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A. *New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma.* *Blood.* 2015;125(20):3059-3068.
29. Goldschmidt H, Raab MS, Neben K, Weisel K, Schmidt-Wolf IGH. *Strategien beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom.* *Der Onkologe.* 2014;20:250-256.
30. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. *Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv52-iv61.
31. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, et al. *Multiple myeloma, version 3.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology.* *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2017;15(2):230-269.
32. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-052. Daratumumab zur Behandlung des multiplen Myeloms. Datum: 12. Juli 2018.* 2018.
33. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L | Valuation: Standard value sets.* 2021 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/>.
34. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ-5D-5L.* *Pharmacoeconomics.* 2018;36(6):663-674.
35. BMJ. *Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV).* 2023 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
36. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Avelumab. Datum der Veröffentlichung: 2. Januar 2018.* 2018 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2094/2017-10-10_Nutzenbewertung-G-BA_Avelumab_D-308.pdf.
37. Rabin R, Charro Fd. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group.* *Annals of Medicine.* 2001;33(5):337-343.
38. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ivacaftor. Datum der Veröffentlichung: 15. November 2012.* 2012 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-130/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.

39. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 3.0. Updated September 2019.* 2019 [abgerufen am: 28.03.2022]. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/publications/user-guides>.
40. König H-H, Ulshöfer A, Gregor M, von Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G, et al. *Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease.* European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2002;14(11).
41. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. *Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D).* Rheumatology. 1997;36(5):551-559.
42. de Boer AGEM, van Lanschot JJB, Stalmeier PFM, van Sandick JW, Hulscher JBF, de Haes JCJM, et al. *Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life?* Quality of Life Research. 2004;13(2):311-320.
43. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib. Vom 21. Juli 2016.* 2016 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3892/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_TrG.pdf.
44. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab). Vom 16. Mai 2019.* 2019 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5747/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_D-414_TrG.pdf.
45. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1060. Niraparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 25.02.2021.* 2021 [abgerufen am: 27.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a20-98_niraparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
46. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition).* European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels. 2001.
47. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer). Vom 2. Mai 2019.* 2019 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5713/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-400_TrG.pdf.
48. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elotuzumab. Vom 1. Dezember 2016.* 2016 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_TrG.pdf.

49. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Vom 15. Februar 2018.* 2018 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_TrG.pdf.
50. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom). Vom 22. März 2019.* 2019 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_TrG.pdf.
51. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Vom 15. Februar 2018.* 2018 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf.
52. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.* Journal of the National Cancer Institute. 1993;85:365-376.
53. Hays RD, Hayashi T, Carson S, Ware JE. *User's Guide for the Multitrait Analysis Program (MAP):* Santa Monica, CA: RAND Corporation; 1988.
54. Hays RD, Hayashi T. *Beyond Internal Consistency Reliability: Rationale and User's Guide for Multitrait Analysis Program on the Microcomputer.* 1990;22:167-175.
55. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. *Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement.* Journal of Clinical Epidemiology. 1997;50:441-450.
56. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. *Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire.* Journal of Clinical Oncology. 1995;13:1249-1254.
57. Wisloff F, Eika S, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Kaasa S, et al. *Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma.* Nordic Myeloma Study Group. Br J Haematol. 1996;92(3):604-613.
58. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Was muss bei der Dossiererstellung für die Auswertung von Responderanalysen als Ereigniszeitanalyse beachtet werden? Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung.* 2023 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/>.
59. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen*

- Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 20. Mai 2021. 2021 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf.
60. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Avapritinib (nAWG). Datum der Veröffentlichung: 1. Juli 2022. 2022 [abgerufen am: 28.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5640/2022-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Avapritinib_D-798.pdf.*
 61. Snyder E, Svetnik V, Tao P, Lines C, Herring WJ. *Performance of the patient global impressions–severity scale as a self-reported patient assessment of insomnia severity.* Journal of the Neurological Sciences. 2017;381:294.
 62. Viktrup L, Hayes RP, Wang P, Shen W. *Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia.* BMC urology. 2012;12(1):30.
 63. Yalcin I, Bump RC. *Validation of two global impression questionnaires for incontinence.* Am J Obstet Gynecol. 2003;189(1):98-101.
 64. Bjelic-Radisic V, Trutnovsky G, Tamussino K, Aigmüller T, Hanzal E, Greimel E. *Validierung der deutschen Versionen der Patient Global Impression of Severity (PGI-S) und Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) Fragebögen bei Patientinnen mit Harninkontinenz.* Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2013;73(05).
 65. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. *Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome.* Blood. 2014;124(2):188-195.
 66. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. *ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells.* Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625-638.
 67. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie MajesTEC-1 (Kohorte RP2D nicht-BCMA vortherapiert - Kohorte A und B). Datenschnitt 16.03.2022. 2023.*
 68. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie MajesTEC-1 (Kohorte RP2D BCMA vortherapiert - Kohorte C). Datenschnitt 16.03.2022. 2023.*
 69. Janssen Research & Development LLC. *ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Teclistamab Monotherapy Versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (PVd) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MajesTEC-9).* 2023 [abgerufen am: 21.08.2023]. Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05572515>.
 70. Janssen-Cilag International NV. *ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab Monotherapy versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (PVd) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma who have Received 1 to 3 Prior Lines of Therapy, Including an Anti-CD39 Monoclonal Antibody and Lenalidomide.* 2023 [abgerufen am: 21.08.2023]. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+2022-000928-37>.
 71. Janssen Research & Development LLC. *WHO ICTRP: A Study Comparing Teclistamab Monotherapy Versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (PVd) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple*

- Myeloma MajesTEC-9*. 2023 [abgerufen am: 21.08.2023]. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05572515>.
72. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. *Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study*. *The Lancet*. 2021;398(10301):665-674.
73. Janssen Research & Development LLC. *ClinicalTrials.gov: A Study of Teclistamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MajesTEC-1)*. 2023 [abgerufen am: 21.08.2023]. Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04557098>.
74. Janssen-Cilag International NV. *ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*. 2017 [abgerufen am: 21.08.2023]. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002122-36>.
75. Janssen Research & Development LLC. *WHO ICTRP: An Open label Study of Teclistamab in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma*. 2022 [abgerufen am: 21.08.2023]. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002122-36-DE>.
76. Janssen Research & Development LLC. *WHO ICTRP: A Study of Teclistamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma MajesTEC-1*. 2023 [abgerufen am: 21.08.2023]. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04557098>.
77. Janssen Research & Development LLC. *ClinicalTrials.gov: Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA*CD3 Bispecific Antibody, in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MajesTEC-1)*. 2023 [abgerufen am: 21.08.2023]. Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03145181>.
78. Janssen Research & Development LLC. *WHO ICTRP: Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA*CD3 Bispecific Antibody, in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma MajesTEC-1*. 2023 [abgerufen am: 21.08.2023]. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03145181>.
79. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Belantamab-Mafodotin (BLENREP). Modul 2*. 2023 [abgerufen am: 21.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6550/2023_03_31_Modul2_Belantamab_Mafodotin.pdf.
80. Janssen Global Services LLC. *Ad Hoc Analysis. Study 64007957MMY1001; Study Phase: 1/2. TECVAYLI®. JNJ-64007957 (teclistamab). Data Cutoff Date: 16 March. 2022. 7 July 2022. 2022*.
81. Europäische Kommission. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 16.8.2023 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2022)6165(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „TECVAYLI - Teclistamab“*. 2023 [abgerufen am: 28.08.2023]. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230816160221/dec_160221_de.pdf.
82. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie MajesTEC-1 (Kohorte RP2D nicht-BCMA vorthherapiert - Kohorte A und B). AESI. Datenschnitt 16.03.2022*. 2023.

83. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie MajesTEC-1 (Kohorte RP2D BCMA vortherapiert - Kohorte C). AESI. Datenschnitt 16.03.2022.* 2023.
84. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan. A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Protocol 64007957MMY1001; Phase 1/2. JNJ-64007957 (teclistamab). Amendment 2.* 2021.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-184 (Anhang): Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.06.2023	
Zeitsegment	Gesamter Zeitraum bis April 2023	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	(teclistamab or tecvayli).mp.	12
2	(jnj64007957 or jnj 64007957).mp.	6
3	(jnj7957 or jnj 7957).mp.	0
4	1 or 2 or 3	12
5	limit 4 to (english or german)	12
6	remove duplicates from 5	12

Tabelle 4-185 (Anhang): Dokumentation der Recherche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.06.2023	
Zeitsegment	1946 bis 30.05.2023	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	(teclistamab or tecvayli).mp.	31
2	(jnj64007957 or jnj 64007957).mp.	2
3	(jnj7957 or jnj 7957).mp.	1
4	1 or 2 or 3	32
5	limit 4 to (english or german)	32
6	remove duplicates from 5	30

Tabelle 4-186 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Embase

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.06.2023	
Zeitsegment	1974 bis 30.05.2023	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	exp teclistamab/	168
2	(teclistamab or tecvayli).mp.	177
3	(jnj64007957 or jnj 64007957).mp.	53
4	(jnj7957 or jnj 7957).mp.	6
5	2119595-80-9.rn.	157
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	186
7	limit 6 to (english or german)	185
8	remove duplicates from 7	175
9	8 not conference abstract.pt.	128

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren UntersuchungenSuche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teclistamab

Die Suche nach weiteren Untersuchungen für das zu bewertende Arzneimittel Teclistamab erfolgte gemeinsam mit der Suche nach RCT (vergl. Anhang 4-A1). Da im Suchalgorithmus für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht nach Studientypen eingeschränkt wird, wird die identische Suchstrategie auch zur Identifikation von Studien für die weiteren Untersuchungen (nicht-vergleichende Studien) verwendet.

Tabelle 4-187 (Anhang): Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.06.2023	
Zeitsegment	Gesamter Zeitraum bis April 2023	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	(teclistamab or tecvayli).mp.	12
2	(jnj64007957 or jnj 64007957).mp.	6
3	(jnj7957 or jnj 7957).mp.	0
4	1 or 2 or 3	12
5	limit 4 to (english or german)	12
6	remove duplicates from 5	12

Tabelle 4-188 (Anhang): Dokumentation der Recherche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.06.2023	
Zeitsegment	1946 bis 30.05.2023	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	(teclistamab or tecvayli).mp.	31
2	(jnj64007957 or jnj 64007957).mp.	2
3	(jnj7957 or jnj 7957).mp.	1
4	1 or 2 or 3	32
5	limit 4 to (english or german)	32
6	remove duplicates from 5	30

Tabelle 4-189 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Embase

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.06.2023	
Zeitsegment	1974 bis 30.05.2023	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	exp teclistamab/	168
2	(teclistamab or tecvayli).mp.	177
3	(jnj64007957 or jnj 64007957).mp.	53
4	(jnj7957 or jnj 7957).mp.	6
5	2119595-80-9.rn.	157
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	186
7	limit 6 to (english or german)	185
8	remove duplicates from 7	175
9	8 not conference abstract.pt.	128

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden ArzneimittelTabelle 4-190 (Anhang): Dokumentation der Recherche in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://classic.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	01.06.2023
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	teclistamab OR tecvayli OR jnj64007957 OR jnj-64007957 OR jnj 64007957 OR jnj7957 OR jnj-7957 OR jnj 7957 im Feld <Other terms>
Treffer	18

Tabelle 4-191 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU Clinical Trials Register

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.06.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	teclistamab OR tecvayli OR jnj64007957 OR jnj-64007957 OR (jnj 64007957) OR jnj7957 OR jnj-7957 OR (jnj 7957)
Treffer	9

Tabelle 4-192 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU Clinical Trials Information System

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials
Datum der Suche	01.06.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	teclistamab tecvayli jnj64007957 jnj-64007957 (jnj 64007957) jnj7957 jnj-7957 (jnj 7957) im Feld [Contain any of these terms]
Treffer	0

Tabelle 4-193 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP Search Portal

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	WHO ICTRP Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	01.06.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	teclistamab OR tecvayli OR jnj64007957 OR jnj-64007957 OR jnj 64007957 OR jnj7957 OR jnj-7957 OR jnj 7957
Treffer	36 Einträge für 28 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren UntersuchungenSuche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-194 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://classic.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	01.06.2023
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	teclistamab OR tecvayli OR jnj64007957 OR jnj-64007957 OR jnj 64007957 OR jnj7957 OR jnj-7957 OR jnj 7957 im Feld <Other terms>
Treffer	18

Tabelle 4-195 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU Clinical Trials Register

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.06.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	teclistamab OR tecvayli OR jnj64007957 OR jnj-64007957 OR (jnj 64007957) OR jnj7957 OR jnj-7957 OR (jnj 7957)
Treffer	9

Tabelle 4-196 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU Clinical Trials Information System

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials
Datum der Suche	01.06.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	teclistamab tecvayli jnj64007957 jnj-64007957 (jnj 64007957) jnj7957 jnj-7957 (jnj 7957) im Feld [Contain any of these terms]
Treffer	0

Tabelle 4-197 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP Search Portal

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	WHO ICTRP Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	01.06.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	teclistamab OR tecvayli OR jnj64007957 OR jnj-64007957 OR jnj 64007957 OR jnj7957 OR jnj-7957 OR jnj 7957
Treffer	36 Einträge für 28 Studien

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Publikationen im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teclistamab

Alle im Volltext gesichteten Publikationen wurden eingeschlossen.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-198 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4B	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	18	18	–
EU-CTR	9	9	–
CTIS	0	0	–
WHO ICTRP	28	28	–
Summe	55	55	–

Tabelle 4-199 (Anhang): In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT05161598	Janssen Research & Development, LLC. 16.08.2022. Pre-approval Access Single Patient Request for Teclistamab (JNJ-64007957) https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05161598	Studienstatus
2	NCT04696809	Janssen Pharmaceutical K.K. 06.05.2023. A Study of Teclistamab in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04696809	Studienstatus
3	NCT05243797	European Myeloma Network. 13.12.2022. Phase 3 Study of Teclistamab in Combination With Lenalidomide and Teclistamab Alone Versus Lenalidomide Alone in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma as Maintenance Therapy Following Autologous Stem Cell Transplantation https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05243797	Population
4	NCT04557098	Janssen Research & Development, LLC. 31.05.2023. A Study of Teclistamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04557098	Studientyp
5	NCT05463939	Janssen Research & Development, LLC. 15.11.2022. Teclistamab Expanded Access Treatment Protocol for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05463939	Studienstatus
6	NCT05552222	Janssen Research & Development, LLC. 03.05.2023. A Study to Compare Teclistamab in Combination With Daratumumab and Lenalidomide (Tec-DR) in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05552222	Population
7	NCT05572515	Janssen Research & Development, LLC. 03.05.2023. A Study Comparing Teclistamab Monotherapy Versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (PVd) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05572515	Studienstatus
8	NCT05083169	Janssen Research & Development, LLC. 31.05.2023. A Study of Teclistamab in Combination With Daratumumab Subcutaneously (SC) (Tec-Dara) Versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05083169	Population
9	NCT04722146	Janssen Research & Development, LLC. 11.05.2023. A Study of Teclistamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma	Population

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

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04722146	
10	NCT03145181	Janssen Research & Development, LLC. 06.05.2023. Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA*CD3 Bispecific Antibody, in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03145181	Studientyp
11	NCT05695508	University of Heidelberg Medical Center. 12.04.2023. GMMG-HD10 / DSMM-XX / 64007957MMY2003, MajesTEC-5 (HD10/DSMMXX) https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05695508	Population
12	NCT04586426	Janssen Research & Development, LLC. 13.04.2023. A Study of the Combination of Talquetamab and Teclistamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04586426	Intervention
13	NCT05469893	Irene Ghobrial, MD. 12.08.2022. Immuno-PRISM (PRecision Intervention Smoldering Myeloma) https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05469893	Population
14	NCT05849610	PETHEMA Foundation. 25.05.2023. Teclistamab-Daratumumab and Talquestamab-Daratumumab in Newly Diagnosed High-risk Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05849610	Population
15	NCT05572229	University Hospital, Lille. 07.10.2022. Study of Teclistamab in Combination in Elderly Patients With Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05572229	Population
16	NCT04108195	Janssen Research & Development, LLC. 31.05.2023. A Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination With Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Participants With Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04108195	Intervention
17	NCT05338775	Janssen Research & Development, LLC. 08.05.2023. A Study of Talquetamab and Teclistamab Each in Combination With a Programmed Cell Death Receptor-1 (PD-1) Inhibitor for the Treatment of Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05338775	Intervention
18	NCT05231629	University of Alabama at Birmingham. 02.03.2023. Sequential Therapy in Multiple Myeloma Guided by MRD Assessments https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05231629	Population

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

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>EU-Clinical Trials Register</i>			
19	2016-002122-36	Janssen-Cilag International NV. 2017-12-10. A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002122-36	Studientyp
20	2022-000909-28	Janssen-Cilag International NV. 2022-09-05. A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab in Combination with Daratumumab SC and Lenalidomide (Tec-DR) versus Daratumumab SC, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) in Participants with Newly... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000909-28	Population
21	2022-000928-37	Janssen-Cilag International NV. 2023-02-15. A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab Monotherapy versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (PvD) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants with Relapsed or Refractory Mult... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000928-37	Studienstatus
22	2020-004742-11	Janssen-Cilag International NV. 2021-10-05. A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab in Combination with Daratumumab SC (Tec-Dara) versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004742-11	Population
23	2022-000598-15	PETHEMA Foundation. 2023-01-12. An open label, multicenter, Phase 2, pilot study, evaluating early treatment with bispecific T-cell redirectors (teclistamab and talquetamab) in the front line therapy of newly diagnosed high -risk... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000598-15	Population
24	2021-002531-27	European Myeloma Network (EMN). 2022-04-11. Phase 3 Study of Teclistamab in Combination With Lenalidomide and Teclistamab Alone versus Lenalidomide Alone in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma as Maintenance Therapy Following ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002531-27	Population
25	2022-001186-12	Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Medical Faculty, represented by University Hospital Heidelberg. 2022-11-07. A Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Teclistamab in Combination with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone with or without Bortezomib as Induction Therapy and Teclistamab in Co... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001186-12	Population
26	2019-000330-19	Janssen-Cilag International NV. 2019-09-27. A Phase 1b Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma	Intervention

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

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000330-19	
27	2010-022437-28	Janssen-Cilag International NV. 2010-11-03. A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Crossover Study to Evaluate the Efficacy of JNJ 40929837 for the Treatment of Asthma Using a Bronchial Allergen Challenge Model https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022437-28	Population
<i>WHO ICTRP</i>			
28	ISRCTN72661732	Janssen-Cilag International NV. 13.02.2023. A study to compare teclistamab in combination with daratumumab and lenalidomide (Tec-DR) in participants with newly diagnosed multiple myeloma https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN72661732	Population
29	NCT05695508	University of Heidelberg Medical Center. 24.04.2023. GMMG-HD10 / DSMM-XX / 64007957MMY2003, MajesTEC-5 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05695508	Population
30	EUCTR2022-000928-37-NL	Janssen-Cilag International NV. 09.01.2023. A Clinical Study to Compare Teclistamab Monotherapy versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (PvD) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma who have Received 1 to 3 Prior Lines of Therapy, Including an Anti-CD38 Monoclonal Antibody and Lenalidomide https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000928-37-NL	Studienstatus
31	NCT05572515	Janssen Research & Development, LLC. 15.05.2023. A Study Comparing Teclistamab Monotherapy Versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (PvD) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05572515	Studienstatus
32	NCT05572229	University Hospital, Lille. 17.10.2022. Study of Teclistamab in Combination in Elderly Patients With Multiple Myeloma https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05572229	Population
33	NCT05552222	Janssen Research & Development, LLC. 15.05.2023. A Study to Compare Teclistamab in Combination With Daratumumab and Lenalidomide (Tec-DR) in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05552222	Population
34	NCT05463939	Janssen Research & Development, LLC. 21.11.2022. Teclistamab Expanded Access Treatment Protocol for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05463939	Studienstatus
35	NCT05469893	Irene Ghobrial, MD. 22.08.2022. Immuno-PRISM (PRecision Intervention Smoldering Myeloma) https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05469893	Population

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

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
36	NCT05338775	Janssen Research & Development, LLC. 15.05.2023. A Study of Talquetamab and Teclistamab Each in Combination With a Programmed Cell Death Receptor-1 (PD-1) Inhibitor for the Treatment of Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05338775	Intervention
37	EUCTR2021-002531-27-DK	European Myeloma Network (EMN). 09.05.2022. Phase 3 Study of Teclistamab in Combination with Lenalidomide versus Lenalidomide Alone in Participants with Newly Diagnosed Multiple Myeloma as Maintenance Therapy Following Autologous Stem Cell Transplantation https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2021-002531-27-DK	Population
38	JPRN-jRCT2031210635	Fujikawa Ei. 10.10.2022. A Study of Teclistamab in Combination with Daratumumab Subcutaneously (SC) (Tec-Dara) versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (DvD) in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/JPRN-jRCT2031210635	Population
39	EUCTR2021-002531-27-GR	European Myeloma Network (EMN). 19.04.2022. Phase 3 Study of Teclistamab in Combination with Lenalidomide versus Lenalidomide Alone in Participants with Newly Diagnosed Multiple Myeloma as Maintenance Therapy Following Autologous Stem Cell Transplantation https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2021-002531-27-GR	Population
40	NCT05243797	European Myeloma Network. 09.01.2023. Phase 3 Study of Teclistamab in Combination With Lenalidomide and Teclistamab Alone Versus Lenalidomide Alone in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma as Maintenance Therapy Following Autologous Stem Cell Transplantation https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05243797	Population
41	NCT05161598	Janssen Research & Development, LLC. 29.08.2022. Pre-approval Access Single Patient Request for Teclistamab (JNJ-64007957) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05161598	Studienstatus
42	EUCTR2020-004742-11-NL	Janssen-Cilag International NV. 29.11.2021. A randomized phase 3 study of Teclistamab in combination with daratumumab versus an Investigators choice of Daratumumab, Pomalidomide, Dexamethasone or Daratumumab, Velcade, Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2020-004742-11-NL	Population
43	EUCTR2020-004742-11-DK	Janssen-Cilag International NV. 21.03.2022. A randomized phase 3 study of Teclistamab in combination with daratumumab versus an Investigators choice of Daratumumab, Pomalidomide, Dexamethasone or Daratumumab, Velcade, Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2020-004742-11-DK	Population

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

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
44	EUCTR2020-004742-11-ES	Janssen-Cilag International NV. 15.11.2021. A randomized phase 3 study of Teclistamab in combination with daratumumab versus an Investigators choice of Daratumumab, Pomalidomide, Dexamethasone or Daratumumab, Velcade, Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004742-11-ES	Population
45	EUCTR2020-004742-11-DE	Janssen-Cilag International NV. 08.08.2022. A randomized phase 3 study of Teclistamab in combination with daratumumab versus an Investigators choice of Daratumumab, Pomalidomide, Dexamethasone or Daratumumab, Velcade, Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004742-11-DE	Population
46	JPRN-jRCT2061200050	Fujikawa Ei. 10.10.2022. A study of Teclistamab in Japanese Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061200050	Studienstatus
47	NCT04722146	Janssen Research & Development, LLC. 22.05.2023. A Study of Teclistamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04722146	Population
48	NCT04696809	Janssen Pharmaceutical K.K.. 15.05.2023. A Study of Teclistamab in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04696809	Studienstatus
49	NCT04586426	Janssen Research & Development, LLC. 24.04.2023. A Study of the Combination of Talquetamab and Teclistamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586426	Intervention
50	NCT04557098	Janssen Research & Development, LLC. 15.05.2023. A Study of Teclistamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04557098	Studientyp
51	EUCTR2016-002122-36-DE	Janssen-Cilag International NV. 14.03.2022. An Open label Study of Teclistamab in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002122-36-DE	Studientyp
52	EUCTR2019-000330-19-NL	Janssen-Cilag International NV. 08.08.2022. A Clinical Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000330-19-NL	Intervention

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

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
53	EUCTR2019-000330-19-ES	Janssen-Cilag International NV. 10.12.2019. A Clinical Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000330-19-ES	Intervention
54	NCT03145181	Janssen Research & Development, LLC. 15.05.2023. Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA*CD3 Bispecific Antibody, in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03145181	Studientyp
55	EUCTR2010-022437-28-DE	Janssen-Cilag International NV. 22.10.2012. A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Crossover Study to Evaluate the Efficacy of JNJ 40929837 for the Treatment of Asthma Using a Bronchial Allergen Challenge Model https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022437-28-DE	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: ClinicalTrials.gov: Last Update Posted EU-Clinical Trials Register: Start Date International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on			

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

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-200 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4B	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	18	16	2
EU-CTR	9	8	1
CTIS	0	0	–
WHO ICTRP	28	25	3
Summe	55	49	6

Tabelle 4-201 (Anhang): In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT05161598	Janssen Research & Development, LLC. 16.08.2022. Pre-approval Access Single Patient Request for Teclistamab (JNJ-64007957) https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05161598	Studienstatus
2	NCT04696809	Janssen Pharmaceutical K.K. 06.05.2023. A Study of Teclistamab in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04696809	Studienstatus
3	NCT05243797	European Myeloma Network. 13.12.2022. Phase 3 Study of Teclistamab in Combination With Lenalidomide and Teclistamab Alone Versus Lenalidomide Alone in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma as Maintenance Therapy Following Autologous Stem Cell Transplantation https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05243797	Population
4	NCT05463939	Janssen Research & Development, LLC. 15.11.2022. Teclistamab Expanded Access Treatment Protocol for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05463939	Studienstatus
5	NCT05552222	Janssen Research & Development, LLC. 03.05.2023. A Study to Compare Teclistamab in Combination With Daratumumab and Lenalidomide (Tec-DR) in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05552222	Population
6	NCT05572515	Janssen Research & Development, LLC. 03.05.2023. A Study Comparing Teclistamab Monotherapy Versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (PvD) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05572515	Studienstatus
7	NCT05083169	Janssen Research & Development, LLC. 31.05.2023. A Study of Teclistamab in Combination With Daratumumab Subcutaneously (SC) (Tec-Dara) Versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05083169	Population
8	NCT04722146	Janssen Research & Development, LLC. 11.05.2023. A Study of Teclistamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04722146	Population
9	NCT05695508	University of Heidelberg Medical Center. 12.04.2023. GMMG-HD10 / DSMM-XX / 64007957MMY2003, MajesTEC-5 (HD10/DSMMXX) https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05695508	Population
10	NCT04586426	Janssen Research & Development, LLC. 13.04.2023. A Study of the Combination of Talquetamab and Teclistamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04586426	Intervention
11	NCT05469893	Irene Ghobrial, MD. 12.08.2022. Immuno-PRISM (PRrecision Intervention Smoldering Myeloma) https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05469893	Population

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
12	NCT05849610	PETHEMA Foundation. 25.05.2023. Teclistamab-Daratumumab and Talquestamab-Daratumumab in Newly Diagnosed High-risk Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05849610	Population
13	NCT05572229	University Hospital, Lille. 07.10.2022. Study of Teclistamab in Combination in Elderly Patients With Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05572229	Population
14	NCT04108195	Janssen Research & Development, LLC. 31.05.2023. A Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination With Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Participants With Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04108195	Intervention
15	NCT05338775	Janssen Research & Development, LLC. 08.05.2023. A Study of Talquetamab and Teclistamab Each in Combination With a Programmed Cell Death Receptor-1 (PD-1) Inhibitor for the Treatment of Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05338775	Intervention
16	NCT05231629	University of Alabama at Birmingham. 02.03.2023. Sequential Therapy in Multiple Myeloma Guided by MRD Assessments https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05231629	Population
<i>EU-Clinical Trials Register</i>			
17	2022-000909-28	Janssen-Cilag International NV. 2022-09-05. A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab in Combination with Daratumumab SC and Lenalidomide (Tec-DR) versus Daratumumab SC, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) in Participants with Newly... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000909-28	Population
18	2022-000928-37	Janssen-Cilag International NV. 2023-02-15. A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab Monotherapy versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (PVd) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants with Relapsed or Refractory Mult... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000928-37	Studienstatus
19	2020-004742-11	Janssen-Cilag International NV. 2021-10-05. A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab in Combination with Daratumumab SC (Tec-Dara) versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (DPB) in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004742-11	Population
20	2022-000598-15	PETHEMA Foundation. 2023-01-12. An open label, multicenter, Phase 2, pilot study, evaluating early treatment with bispecific T-cell redirectors (teclistamab and talquetamab) in the front line therapy of newly diagnosed high -risk... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000598-15	Population
21	2021-002531-27	European Myeloma Network (EMN). 2022-04-11. Phase 3 Study of Teclistamab in Combination With Lenalidomide and Teclistamab Alone versus Lenalidomide Alone in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma as Maintenance Therapy Following ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002531-27	Population

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
22	2022-001186-12	Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Medical Faculty, represented by University Hospital Heidelberg, 2022-11-07. A Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Teclistamab in Combination with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone with or without Bortezomib as Induction Therapy and Teclistamab in Co... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001186-12	Population
23	2019-000330-19	Janssen-Cilag International NV. 2019-09-27. A Phase 1b Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000330-19	Intervention
24	2010-022437-28	Janssen-Cilag International NV. 2010-11-03. A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Crossover Study to Evaluate the Efficacy of JNJ 40929837 for the Treatment of Asthma Using a Bronchial Allergen Challenge Model https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022437-28	Population
WHO ICTRP			
25	ISRCTN72661732	Janssen-Cilag International NV. 13.02.2023. A study to compare teclistamab in combination with daratumumab and lenalidomide (Tec-DR) in participants with newly diagnosed multiple myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN72661732	Population
26	NCT05695508	University of Heidelberg Medical Center. 24.04.2023. GMMG-HD10 / DSMM-XX / 64007957MMY2003, MajesTEC-5 https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05695508	Population
27	EUCTR2022-000928-37-NL	Janssen-Cilag International NV. 09.01.2023. A Clinical Study to Compare Teclistamab Monotherapy versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (Pvd) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma who have Received 1 to 3 Prior Lines of Therapy, Including an Anti-CD38 Monoclonal Antibody and Lenalidomide https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000928-37-NL	Studienstatus
28	NCT05572515	Janssen Research & Development, LLC. 15.05.2023. A Study Comparing Teclistamab Monotherapy Versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (Pvd) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05572515	Studienstatus
29	NCT05572229	University Hospital, Lille. 17.10.2022. Study of Teclistamab in Combination in Elderly Patients With Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05572229	Population
30	NCT05552222	Janssen Research & Development, LLC. 15.05.2023. A Study to Compare Teclistamab in Combination With Daratumumab and Lenalidomide (Tec-DR) in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05552222	Population
31	NCT05463939	Janssen Research & Development, LLC. 21.11.2022. Teclistamab Expanded Access Treatment Protocol for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients	Studienstatus

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05463939	
32	NCT05469893	Irene Ghobrial, MD. 22.08.2022. Immuno-PRISM (PRrecision Intervention Smoldering Myeloma) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05469893	Population
33	NCT05338775	Janssen Research & Development, LLC. 15.05.2023. A Study of Talquetamab and Teclistamab Each in Combination With a Programmed Cell Death Receptor-1 (PD-1) Inhibitor for the Treatment of Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05338775	Intervention
34	EUCTR2021-002531-27-DK	European Myeloma Network (EMN). 09.05.2022. Phase 3 Study of Teclistamab in Combination with Lenalidomide versus Lenalidomide Alone in Participants with Newly Diagnosed Multiple Myeloma as Maintenance Therapy Following Autologous Stem Cell Transplantation https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002531-27-DK	Population
35	JPRN-jRCT2031210635	Fujikawa Ei. 10.10.2022. A Study of Teclistamab in Combination with Daratumumab Subcutaneously (SC) (Tec-Dara) versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (DVD) in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210635	Population
36	EUCTR2021-002531-27-GR	European Myeloma Network (EMN). 19.04.2022. Phase 3 Study of Teclistamab in Combination with Lenalidomide versus Lenalidomide Alone in Participants with Newly Diagnosed Multiple Myeloma as Maintenance Therapy Following Autologous Stem Cell Transplantation https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002531-27-GR	Population
37	NCT05243797	European Myeloma Network. 09.01.2023. Phase 3 Study of Teclistamab in Combination With Lenalidomide and Teclistamab Alone Versus Lenalidomide Alone in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma as Maintenance Therapy Following Autologous Stem Cell Transplantation https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05243797	Population
38	NCT05161598	Janssen Research & Development, LLC. 29.08.2022. Pre-approval Access Single Patient Request for Teclistamab (JNJ-64007957) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05161598	Studienstatus
39	EUCTR2020-004742-11-NL	Janssen-Cilag International NV. 29.11.2021. A randomized phase 3 study of Teclistamab in combination with daratumumab versus an Investigators choice of Daratumumab, Pomalidomide, Dexamethasone or Daratumumab, Velcade, Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004742-11-NL	Population
40	EUCTR2020-004742-11-DK	Janssen-Cilag International NV. 21.03.2022. A randomized phase 3 study of Teclistamab in combination with daratumumab versus an Investigators choice of Daratumumab, Pomalidomide, Dexamethasone or Daratumumab, Velcade, Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004742-11-DK	Population

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
41	EUCTR2020-004742-11-ES	Janssen-Cilag International NV. 15.11.2021. A randomized phase 3 study of Teclistamab in combination with daratumumab versus an Investigators choice of Daratumumab, Pomalidomide, Dexamethasone or Daratumumab, Velcade, Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004742-11-ES	Population
42	EUCTR2020-004742-11-DE	Janssen-Cilag International NV. 08.08.2022. A randomized phase 3 study of Teclistamab in combination with daratumumab versus an Investigators choice of Daratumumab, Pomalidomide, Dexamethasone or Daratumumab, Velcade, Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004742-11-DE	Population
43	JPRN-jRCT2061200050	Fujikawa Ei. 10.10.2022. A study of Teclistamab in Japanese Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061200050	Studienstatus
44	NCT04722146	Janssen Research & Development, LLC. 22.05.2023. A Study of Teclistamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04722146	Population
45	NCT04696809	Janssen Pharmaceutical K.K.. 15.05.2023. A Study of Teclistamab in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04696809	Studienstatus
46	NCT04586426	Janssen Research & Development, LLC. 24.04.2023. A Study of the Combination of Talquetamab and Teclistamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586426	Intervention
47	EUCTR2019-000330-19-NL	Janssen-Cilag International NV. 08.08.2022. A Clinical Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000330-19-NL	Intervention
48	EUCTR2019-000330-19-ES	Janssen-Cilag International NV. 10.12.2019. A Clinical Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000330-19-ES	Intervention
49	EUCTR2010-022437-28-DE	Janssen-Cilag International NV. 22.10.2012. A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Crossover Study to Evaluate the Efficacy of JNJ 40929837 for the Treatment of Asthma Using a Bronchial Allergen Challenge Model https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022437-28-DE	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: ClinicalTrials.gov: Last Update Posted EU-Clinical Trials Register: Start Date WHO: International Clinical Trials Registry Platform: Last refreshed on			

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-202 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-202 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-202 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MajesTEC-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel</p> <p>Eine offene Phase I/II-Dosis-Eskalationsstudie zur Erstanwendung am Menschen mit Teclistamab, einem humanisierten BCMA x CD3 bispezifischen Antikörper, bei Studienteilnehmern mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Die Studie MajesTEC-1 ist eine offene, multizentrische Phase I/II-Studie mit Teclistamab bei erwachsenen Studienteilnehmern mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom. Die Studie wird in drei Teilen durchgeführt: In der Phase I erfolgen die Dosisescalation (Teil 1) und die Dosisexpansion mit der mutmaßlichen empfohlenen Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 dose(s), RP2D) (Teil 2). In der Phase II werden in verschiedenen Kohorten Studienteilnehmer mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom mit ungedecktem medizinischem Bedarf mit der RP2D behandelt (<i>RP2D BCMA nicht-vorthapiert</i>, <i>RP2D BCMA vorthapiert</i>, Teil 3). Das übergeordnete Ziel der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit und der Verträglichkeit von Teclistamab. Das primäre Ziel ist in Teil 1 die Bewertung der Sicherheit, in Teil 2 die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit und in Teil 3 die Bewertung der Wirksamkeit.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationale	<p>Das Multiple Myelom ist eine bösartige Plasmazellerkrankung, die etwa 10 % aller hämatologischen Krebserkrankungen ausmacht. Es entwickelt sich aus einer monoklonalen Gammopathie von unklarer Signifikanz (MGUS), einem asymptomatischen prämaligen Stadium mit klonaler Plasmazellproliferation das bei >3 % der Bevölkerung über 50 Jahren auftritt. MGUS entwickelt sich in 1 % der Fälle direkt zu einem Multiplem Myelom. Darüber hinaus besteht bei MGUS das Risiko, dass es sich zu einem schwelenden Multiplem Myelom (Smoldering Multiple Myeloma, SMM) entwickelt, das ursprünglich als ein Zwischenstadium von MGUS identifiziert wurde. Das SMM wurde neueren Untersuchungen zufolge definiert als eine separate und eigenständige klonale Erkrankung mit einem höheren Risiko (10 %) ein Multiples Myelom zu entwickeln.</p> <p>Mechanistisch gesehen ist das Multiple Myelom durch die Produktion von monoklonalen Proteinen (M-Proteine), die aus pathologischen Immunglobulinen (Ig) oder Fragmenten davon bestehen, die ihre Funktion verloren haben, charakterisiert. Die Proliferation dieser Myelom-Zellen führt zu einer fortschreitenden Verdrängung hämatopoetischer Vorläuferzellen im Knochenmark und einer Überproduktion des M-Proteins. Die Erkrankung geht mit osteolytischen Läsionen, Anämie, höherer Anfälligkeit für Infektionen, Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz oder Nierenversagen und neurologischen Komplikationen einher.</p> <p>Die Behandlungsmöglichkeiten für das Multiple Myelom haben sich im Laufe der Zeit erheblich verbessert und variieren abhängig</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von der Aggressivität der Krankheit, den zugrundeliegenden prognostischen Faktoren, der körperlichen Verfassung des Patienten und bestehenden Begleiterkrankungen. Zu den therapeutischen Optionen gehören neue Wirkstoffe wie Proteasominhibitoren (PI), Immunmodulatoren (Immunomodulatory imide Drug, IMiD), monoklonale Antikörper, neue Chemotherapien und Stammzelltransplantationen.</p> <p><i>BCMA</i></p> <p>Die Einführung bispezifischer Antikörper stellt eine besonders vielversprechende Form der Immuntherapie dar, bei der die heterobivalente Bindung durch zwei separate Antigenerkennungsdomänen genutzt wird: eine erkennt ein Tumorantigen und die andere richtet sich gegen CD3 auf T-Zellen, wodurch sich ein therapeutischer Ansatz zur Tumorbekämpfung ergibt, der viele Resistenzmechanismen umgeht.</p> <p>Das B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen, BCMA), auch bekannt als CD269 und TNFRSF17) ist ein 20 kD schweres Membranprotein vom Typ III, das zur Familie der Tumornekrose-Rezeptoren gehört. BCMA wird vorwiegend in Zellen der B-Zell-Reihe exprimiert und selektiv während der Plasmazelldifferenzierung in Verbindung mit dem Verlust des B-Zell-aktivierenden Faktor-Rezeptors (BAFF-R) induziert. BCMA bindet zwei Liganden, einen proliferationsinduzierenden Liganden (APRIL) und den B-Zell-Aktivierungsfaktor (BAFF). Durch die Bindung der BCMA-Monomere an das APRIL-Trimer wird die anschließende Aktivierung und Phosphorylierung von P38, ELK und NF-κB induziert. Dies wird ausgelöst durch die intrazellulären Tumornekrosefaktor-Rezeptor (TNF-R)-assoziierten Faktor (TRAF)-Moleküle, was zu einer überlebensfördernden Genregulation führt. Neben der Expression auf der Zelloberfläche wird BCMA auch durch Gamma-Sekretase-Aktivität an der Transmembrandomäne gespalten, wodurch lösliches BCMA-Protein (sBCMA) entsteht.</p> <p>BCMA wird in Zelllinien des Multiplen Myeloms und in Patientenproben stabiler exprimiert als CD138 (ein wichtiger Plasmazellmarker). Aus diesem Grund ist BCMA eine ideale therapeutische Zielstruktur für die Behandlung des Multiplen Myeloms.</p> <p><i>CD3-Redirektionsansatz</i></p> <p>Es wurden verschiedene Ansätze entwickelt, um T-Lymphozyten (T-Zellen) auf Tumoroberflächenantigene umzulenken, sodass eine Antitumoraktivität und damit ein klinischer Nutzen für Patienten entsteht. Dazu gehören Medikamente, welche die Tumortoleranz durch T-Zell-Checkpoint-Blockade durchbrechen, einschließlich der Hemmung des zytotoxischen T-Lymphozyten-assoziierten Antigens-4 und PD-1 (Programmed death-1).</p> <p><i>Teclistamab</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Um die potenzielle therapeutische Wirksamkeit gegen BCMA zu bewerten, wurde der humanisierte Immunglobulin-4-Prolin, Alanin, Alanin (IgG-4 PAA) bispezifische Antikörper Teclistamab entwickelt. Dieser zielt auf den CD3-Rezeptorkomplex der T-Zellen und auf das BCMA der B-Zellen ab.</p> <p>Im Gegensatz zu einem bispezifischen T-Zell-Engager ist Teclistamab ein Antikörper in voller Größe mit einer langen Halbwertszeit. Mit seinen dualen Bindungsstellen ist Teclistamab in der Lage, CD3⁺ T-Zellen in die Nähe bösartiger Zellen umzulenken, was zu einer T-Zell-Aktivierung und anschließender Lyse von BMCA⁺-Zellen führt. Die Lyse wird durch sezerniertes Perforin und verschiedene Granzyme, die in den sekretorischen Vesikeln zytotoxischer T-Zellen gespeichert sind, vermittelt. Dies geschieht unabhängig von der Spezifität der T-Zell-Rezeptoren oder der Abhängigkeit von Molekülen des Haupthistokompatibilitätskomplexes der Klasse I auf der Oberfläche der Antigen-präsentierenden Zellen für die Aktivierung und führt zum Zelltod der BCMA⁺-Zellen. Teclistamab wurde entwickelt, indem ein kontrollierter Fragment-Antigen-Bindungsarm-Austausch aus zwei parentalen Antikörpern generiert wurde: 1) ein Anti-BCMA-Antikörper, der aus der Immunisierung von OMT Ratten unter Verwendung des kristallisierbaren rekombinanten Proteins des humanen BCMA-Fragments stammt; und 2) ein Anti-CD3ϵ-Antikörper, der aus dem Klon SP34 heraus durch zusätzliche Affinitätsreifung und Anpassung an die humane Antikörpersequenz weiter optimiert wurde. Teclistamab bindet an menschliches und Cynomolgus-CD3 und BCMA, aber nicht an CD3 von Nagetieren und nur schwach an BCMA von Nagetieren.</p> <p>Die Studie MajesTEC-1 ist die erste Studie, welche die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Teclistamab bei erwachsenen Studienteilnehmern mit rezidivierendem oder refraktärem Multiplem Myelom untersucht.</p>
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	Einschlusskriterien Jeder potenzielle Studienteilnehmer muss alle der folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden: <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter \geq18 Jahre 2. Dokumentierte Diagnose des Multiplen Myeloms gemäß den IMWG-Kriterien 3. Teil 1 und Teil 2 Studienteilnehmer mit messbarem Multiplem Myelom, das rezidiert oder refraktär gegenüber etablierten Therapien mit bekanntem klinischen Nutzen beim rezidivierten/refraktären Multiplem Myelom ist, oder die die etablierten Therapien nicht tolerieren und nach Ansicht des behandelnden Arztes für eine Behandlung mit Teclistamab in Frage kommen. Die vorangegangenen Therapielinien müssen einen PI, einen IMiD und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper in beliebiger Reihenfolge während des Behandlungsverlaufs beinhalten. Studienteilnehmer, die einen PI, einen IMiD oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper nicht toleriert haben, sind zugelassen.</p> <p>In Teil 2 (Dosisexpansion) muss zusätzlich zu den oben genannten Kriterien das Multiple Myelom gemäß den aktuellen von der IMWG veröffentlichten Richtlinien durch eine zentrale Laboruntersuchung messbar sein. Wenn keine zentrale Laboruntersuchung verfügbar ist, müssen die relevanten lokalen Labormessungen den erforderlichen Mindestwert um mindestens 25 % übersteigen.</p> <p>Teil 3</p> <p>Messbare Erkrankung</p> <p>Kohorte A, Kohorte B und Kohorte C: Das Multiple Myelom muss durch zentrale Laboruntersuchungen messbar sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Serumspiegel an monoklonalem Paraprotein (M-Protein) $\geq 1,0$ g/dl oder Urin-M-Proteinspiegel ≥ 200 mg/24 Stunden; oder ▪ Leichtkettenmyelom ohne messbare Erkrankung im Serum oder Urin: freie Leichtketten-Immunglobuline (FLC) im Serum ≥ 10 mg/dl und abnormales Serum-Immunglobulin-Kappa-Lambda-FLC-Verhältnis. Wenn keine zentralen Laborwerte verfügbar sind, müssen die relevanten lokalen Labormessungen den geforderten Mindestwert um mindestens 25 % übersteigen. <p>Vorherige Therapien</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kohorte A: Die Studienteilnehmer müssen 1) ≥ 3 vorherige Therapielinien erhalten haben und 2) zuvor einen PI, einen IMiD und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper erhalten haben. ▪ Kohorte B: ≥ 4 vorherige Therapielinien und Refraktärität gegenüber einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, ≥ 2 PIs und ≥ 2 IMiDs (refraktäres multiples Myelom gemäß den IMWG-Kriterien). (<i>Hinweis: keine Rekrutierung der Kohorte B gemäß Protokoll-Amendment 11</i>) ▪ Kohorte C: ≥ 3 vorherige Therapielinien mit einem PI, einem IMiD, einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper und einer Anti-BCMA-Behandlung (mit CAR-T-Zellen oder einem ADC) ▪ Hinweis für alle 3 Kohorten: Die Induktionstherapie mit oder ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation und mit oder ohne Erhaltungstherapie gilt als eine Therapielinie. Erhalt ≥ 1 vollständiger Behandlungszyklus für jede Therapielinie, es sei denn, ein Fortschreiten der Erkrankung war das beste Ansprechen auf die Therapielinie. Die Studienteilnehmer müssen innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Therapielinie einen dokumentierten Nachweis einer Krankheitsprogression, die auf der Bestimmung des Ansprechens durch den Studienarzt gemäß den IMWG-Kriterien 2016 basiert, haben. Ebenfalls in die Studie eingeschlossen werden können Studienteilnehmer, bei denen innerhalb der letzten 6 Monate ein Fortschreiten der Erkrankung (wie oben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																		
		<p>beschrieben) dokumentiert wurde und die auf die letzte Therapielinie refraktär sind oder nicht ansprechen.</p> <p>4. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) Grad 0 oder 1</p> <p>5. Klinische Laborwerte vor der Behandlung, für die die folgenden Kriterien während der Screening-Phase erfüllt sind:</p> <table border="1" data-bbox="719 506 1388 1332"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="719 506 1388 539">Hämatologie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="719 539 874 674">Hämoglobin</td> <td data-bbox="874 539 1388 674">≥8 g/dl (≥5 mmol/l) (ohne vorherige Transfusion von Erythrozyten oder Erythropoetin-Rezeptor-Antagonisten innerhalb der letzten 7 Tage vor der Laboruntersuchung; die Verwendung von rekombinantem humanem Erythropoietin ist erlaubt)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 674 874 801">Thrombozyten</td> <td data-bbox="874 674 1388 801">≥75×10⁹/l bei Personen, bei denen <50% der kernhaltigen Zellen des Knochenmarks Plasmazellen sind; ansonsten Thrombozytenzahl ≥50×10⁹/l (ohne vorherige Transfusion oder Thrombopoietin-Rezeptor-Antagonisten innerhalb der letzten sieben Tagen vor der Laboruntersuchung)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 801 874 913">Absolute Neutrophilenzahl</td> <td data-bbox="874 801 1388 913">≥1,0×10⁹/l (vorherige Wachstumsfaktorenunterstützung ist erlaubt; 7 Tage vor Erhebung der Laborparameter darf allerdings kein G-CSF oder GM-CSF und 14 Tage vorher kein pegyliertes G-CSF gegeben werden)</td> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="719 913 1388 947">Chemie</th> </tr> <tr> <td data-bbox="719 947 874 981">AST und ALT</td> <td data-bbox="874 947 1388 981">≤3,0 × obere Grenze des Normalwertes (ULN)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 981 874 1189">Kreatinin oder Kreatinin-Clearance/ glomeruläre Filtrations-rate</td> <td data-bbox="874 981 1388 1189">Serum-Kreatinin: ≤1,5 mg/dl oder Kreatinin-Clearance: ≥40 ml/min/1,73 m² oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ≥40 ml/min/1,73 m² basierend auf der MDRD-Formel Zur Berechnung der Kreatinin-Clearance kann eine 24-Stunden-Urinsammlung herangezogen werden.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1189 874 1267">Gesamtbilirubin</td> <td data-bbox="874 1189 1388 1267">≤2,0 × ULN; außer bei Patienten mit angeborener Bilirubinämie, wie z. B. dem Gilbert-Syndrom (in diesem Fall ist direktes Bilirubin ≤1,5 × ULN erforderlich)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1267 874 1332">Korrigiertes Serumkalzium</td> <td data-bbox="874 1267 1388 1332">≤14 mg/l (≤3,5 mmol/l) oder freie Kalziumionen <6,5 mg/dl (<1,6 mmol/l)</td> </tr> </tbody> </table> <p>6. Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest beim Screening und vor der ersten Dosis der Studienmedikation mittels eines hochempfindlichen Schwangerschaftstests entweder im Serum (β-humanes Choriongonadotropin [β-hCG]) oder im Urin nachweisen.</p> <p>7. Frauen im gebärfähigen Alter und fruchtbare Männer, die sexuell aktiv sind, müssen sich verpflichten, ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung, während der Studienbehandlung (auch während Dosisunterbrechungen) und über 6 Monate (Frauen) bzw. 3 Monate (Männer) nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation eine Verhütungsmethode anzuwenden. Die Empfängnisverhütung muss den örtlichen Vorschriften über die Verwendung von Verhütungsmethoden für Studienteilnehmer, die an klinischen Studien teilnehmen, entsprechen.</p> <p>Wenn eine Frau im gebärfähigen Alter ist, müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:</p>	Hämatologie		Hämoglobin	≥8 g/dl (≥5 mmol/l) (ohne vorherige Transfusion von Erythrozyten oder Erythropoetin-Rezeptor-Antagonisten innerhalb der letzten 7 Tage vor der Laboruntersuchung; die Verwendung von rekombinantem humanem Erythropoietin ist erlaubt)	Thrombozyten	≥75×10 ⁹ /l bei Personen, bei denen <50% der kernhaltigen Zellen des Knochenmarks Plasmazellen sind; ansonsten Thrombozytenzahl ≥50×10 ⁹ /l (ohne vorherige Transfusion oder Thrombopoietin-Rezeptor-Antagonisten innerhalb der letzten sieben Tagen vor der Laboruntersuchung)	Absolute Neutrophilenzahl	≥1,0×10 ⁹ /l (vorherige Wachstumsfaktorenunterstützung ist erlaubt; 7 Tage vor Erhebung der Laborparameter darf allerdings kein G-CSF oder GM-CSF und 14 Tage vorher kein pegyliertes G-CSF gegeben werden)	Chemie		AST und ALT	≤3,0 × obere Grenze des Normalwertes (ULN)	Kreatinin oder Kreatinin-Clearance/ glomeruläre Filtrations-rate	Serum-Kreatinin: ≤1,5 mg/dl oder Kreatinin-Clearance: ≥40 ml/min/1,73 m ² oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ≥40 ml/min/1,73 m ² basierend auf der MDRD-Formel Zur Berechnung der Kreatinin-Clearance kann eine 24-Stunden-Urinsammlung herangezogen werden.	Gesamtbilirubin	≤2,0 × ULN; außer bei Patienten mit angeborener Bilirubinämie, wie z. B. dem Gilbert-Syndrom (in diesem Fall ist direktes Bilirubin ≤1,5 × ULN erforderlich)	Korrigiertes Serumkalzium	≤14 mg/l (≤3,5 mmol/l) oder freie Kalziumionen <6,5 mg/dl (<1,6 mmol/l)
Hämatologie																				
Hämoglobin	≥8 g/dl (≥5 mmol/l) (ohne vorherige Transfusion von Erythrozyten oder Erythropoetin-Rezeptor-Antagonisten innerhalb der letzten 7 Tage vor der Laboruntersuchung; die Verwendung von rekombinantem humanem Erythropoietin ist erlaubt)																			
Thrombozyten	≥75×10 ⁹ /l bei Personen, bei denen <50% der kernhaltigen Zellen des Knochenmarks Plasmazellen sind; ansonsten Thrombozytenzahl ≥50×10 ⁹ /l (ohne vorherige Transfusion oder Thrombopoietin-Rezeptor-Antagonisten innerhalb der letzten sieben Tagen vor der Laboruntersuchung)																			
Absolute Neutrophilenzahl	≥1,0×10 ⁹ /l (vorherige Wachstumsfaktorenunterstützung ist erlaubt; 7 Tage vor Erhebung der Laborparameter darf allerdings kein G-CSF oder GM-CSF und 14 Tage vorher kein pegyliertes G-CSF gegeben werden)																			
Chemie																				
AST und ALT	≤3,0 × obere Grenze des Normalwertes (ULN)																			
Kreatinin oder Kreatinin-Clearance/ glomeruläre Filtrations-rate	Serum-Kreatinin: ≤1,5 mg/dl oder Kreatinin-Clearance: ≥40 ml/min/1,73 m ² oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ≥40 ml/min/1,73 m ² basierend auf der MDRD-Formel Zur Berechnung der Kreatinin-Clearance kann eine 24-Stunden-Urinsammlung herangezogen werden.																			
Gesamtbilirubin	≤2,0 × ULN; außer bei Patienten mit angeborener Bilirubinämie, wie z. B. dem Gilbert-Syndrom (in diesem Fall ist direktes Bilirubin ≤1,5 × ULN erforderlich)																			
Korrigiertes Serumkalzium	≤14 mg/l (≤3,5 mmol/l) oder freie Kalziumionen <6,5 mg/dl (<1,6 mmol/l)																			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmer müssen sich verpflichten, eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden (Versagensrate von <1 % pro Jahr bei konsequenter und korrekter Anwendung). Beispiele für hochwirksame Kontrazeptiva sind: Nutzerunabhängige Methoden: 1) Progestogen-basierte Implantate zur hormonellen Empfängnisverhütung, welche die Ovulation verhindern 2) Intrauterinpeessar (hormonabsondernd) 3) vasktomierter Partner; Nutzerabhängige Methoden: 1) orales, intravaginales oder transdermales kombiniertes Hormonpräparat (Östrogen und Progestogen) zur Empfängnisverhütung, welches die Ovulation verhindert, 2) orales oder injizierbares Progestogen-basiertes Präparat zur hormonellen Empfängnisverhütung, welches die Ovulation verhindert <p>Zusätzlich zu einer hochwirksamen Methode zur Empfängnisverhütung muss ein Mann, der mit einer Frau im gebärfähigen Alter sexuell aktiv ist, der Verwendung einer Barrieremethode zur Empfängnisverhütung zustimmen (z. B. Kondom). Männer, die mit einer schwangeren Frau sexuell aktiv sind, müssen ein Kondom verwenden.</p> <p>Frauen und Männer müssen zustimmen, auf eine Eizell-, Oozyten- bzw. Spermaspende während der Studie und für 6 Monate (Frauen) bzw. 3 Monate (Männer) nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation zu verzichten.</p> <p>Hinweis: Wenn sich die Gebärfähigkeit nach Beginn der Studie ändert oder sich das Risiko einer Schwangerschaft ändert, müssen Frauen eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden, wie in den in den Einschlusskriterien beschrieben. Wenn der Reproduktionsstatus fraglich ist, sollten zusätzliche Untersuchungen in Betracht gezogen werden.</p> <p>8. Studienteilnehmer müssen eine Einverständniserklärung unterzeichnen, mit der bestätigt wird, dass er oder sie die Hintergründe der Studienprozedur versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen. Die Einwilligung muss vor der Initiierung studienbezogener Tests oder Prozeduren, die nicht zur Standardbehandlung der Erkrankung des Studienteilnehmers gehören, eingeholt werden.</p> <p>9. Der Studienteilnehmer ist bereit und in der Lage, die in diesem Protokoll aufgeführten Verbote und Einschränkungen einzuhalten.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Jeder potenzielle Studienteilnehmer, der eines der folgenden Kriterien erfüllt, wird von der Teilnahme an jeglichem Teil der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorherige Behandlung mit einer BCMA-gerichteten Therapie, mit Ausnahme der Kohorte C in Teil 3. 2. Vorherige Antitumortherapie wie folgt, vor der ersten Dosis der Studienmedikation:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zielgerichtete Therapie, epigenetische Therapie oder Behandlung mit einem investigativen Präparat oder einem investigativen invasiven Medizinprodukt innerhalb von 21 Tagen oder mindestens 5 Halbwertszeiten, je nachdem, welche Zeitspanne kürzer ist. • Behandlung mit monoklonalen Antikörpern zur Behandlung des Multiplen Myeloms innerhalb von 21 Tagen. • Zytotoxische Therapie innerhalb von 21 Tagen. • Proteasominhibitor-Therapie innerhalb von 14 Tagen. • Therapie mit Immunmodulator innerhalb von 7 Tagen. • Genmodifizierte adoptive Zelltherapie (z. B. chimärer Antigen-Rezeptor T-Zellen (CAR-T), natürliche Killerzellen (NK)) innerhalb von 3 Monaten. • Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen oder fokale Strahlentherapie innerhalb von 7 Tagen <ol style="list-style-type: none"> 3. Toxizitäten resultierend aus vorheriger Antitumor-Therapie, die nicht auf den Baseline-Wert oder auf Grad 1 oder weniger abgeklungen sind (außer Alopezie und periphere Neuropathie). 4. Erhalt einer kumulativen Dosis von Kortikosteroiden entsprechend ≥ 140 mg Prednison innerhalb des 14-tägigen Zeitraums vor der ersten Dosis der Studienmedikation (schließt nicht die Vorbehandlung mit ein). 5. Stammzelltransplantation: <ul style="list-style-type: none"> • Allogene Stammzelltransplantation innerhalb von 6 Monaten; wenn eine allogene Stammzelltransplantation erfolgt ist, müssen alle Immunsuppressiva seit 6 Wochen abgesetzt sein und es dürfen keine Anzeichen für eine Graft-versus-Host-Erkrankung bestehen. • Autologe Stammzelltransplantation ≤ 12 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. 6. Bekannte aktive Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) oder klinische Anzeichen einer meningealen Beteiligung des Multiplen Myeloms. 7. Plasmazell-Leukämie ($> 2,0 \times 10^9/l$ Plasmazellen im Standard-Differentialblutbild), Waldenström-Makroglobulinämie, POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen), oder primäre AL-Amyloidose. 8. Seropositiv auf das Humane Immunschwäche Virus (HIV) oder das erworbene Immunschwächesyndrom (AIDS). 9. Hepatitis-B-Infektion oder Risiko für eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) gemäß der Definition in den ASCO-Leitlinien. Die Eignung wird vom Studienarzt bestimmt. Falls der Infektionsstatus unklar ist, sind quantitative Werte erforderlich, um den Infektionsstatus zu bestimmen. Vorliegen einer aktiven Hepatitis-C-Infektion, nachgewiesen durch einen positiven Hepatitis-C-Virus (HCV)-RNA-Test bei Studienteilnehmern mit positiven Anti-HCV Antikörpern oder einer positiven HCV-Antikörperanamnese.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. Pulmonale Beeinträchtigung, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr zur Aufrechterhaltung einer angemessenen Sauerstoffversorgung erfordert.</p> <p>11. Bekannte Allergien, Überempfindlichkeiten oder Unverträglichkeiten gegenüber der Studienmedikation (Teclistamab) oder dessen Hilfsstoffe.</p> <p>12. Jede schwerwiegende Begleiterkrankung, wie z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis einer schwerwiegenden aktiven viralen, bakteriellen oder durch Pilze verursachten unkontrollierten systemischen Infektion. • Aktive Autoimmunerkrankung oder dokumentierte Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte mit Ausnahme von Vitiligo, Typ-I-Diabetes und vorheriger Autoimmunthyreoiditis, die aufgrund klinischer Symptome und Labortests derzeit euthyreot ist. • Psychiatrische Erkrankungen (z. B. Alkohol- oder Drogenmissbrauch), Demenz oder veränderter mentaler Zustand. • Schlaganfall, Krampfanfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) innerhalb von 6 Monaten vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung. • Jegliche Einschränkung, welche die Fähigkeit des Studienteilnehmers beeinträchtigen würde, die geplante Behandlung am Prüfzentrum zu erhalten oder zu tolerieren, die Einverständniserklärung zu verstehen, oder jeder Zustand, bei dem nach Ansicht des Studienarztes die Teilnahme an der Studie nicht im Interesse des Studienteilnehmers wäre (z. B. Beeinträchtigung des Wohlbefindens) oder welche die im Prüfplan spezifizierten Erhebungen verhindern, einschränken oder beeinträchtigen könnte. <p>13. Schwangere, Stillende oder Personen, die planen, während der Studienteilnahme oder innerhalb von 6 Monaten nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation schwanger zu werden.</p> <p>14. Männer, die planen während der Studienteilnahme oder innerhalb von 3 Monaten nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation ein Kind zu zeugen.</p> <p>15. Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis oder keine vollständige Erholung von einer Operation oder geplanter chirurgischer Eingriff während der Teilnahme an der Studie oder innerhalb von 2 Wochen nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation (Hinweis: Studienteilnehmer mit geplanten chirurgischen Eingriffen, die unter lokaler Anästhesie durchgeführt werden, können eingeschlossen werden).</p> <p>Jeder potenzielle Studienteilnehmer, der eines der folgenden Kriterien erfüllt, wird von der Teilnahme an Teil 3 der Studie ausgeschlossen:</p> <p>16. Die folgenden kardialen Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herzinsuffizienz Stadium III oder IV gemäß New York Heart Association. • Myokardinfarkt oder Koronararterien-Bypass-Operation ≤ 6 Monate vor der Aufnahme in die Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer klinisch signifikanten ventrikulären Arrhythmie oder einer unerklärten Bewusstlosigkeit, die nicht vasovagal bedingt oder auf Dehydrierung zurückzuführen ist. • Vorgeschichte einer schweren nicht-ischämischen Kardiomyopathie. <p>17. Myelodysplastisches Syndrom oder andere aktive Malignitäten (d. h. Fortschreiten der Erkrankung oder erforderliche Änderung der Behandlung in den letzten 24 Monaten), die nicht das rezidierte/refraktäre Multiple Myelom sind. Zulässige Ausnahmen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom, das innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt. • Hautkrebs (Nicht-Melanom oder Melanom), der innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt. • Nicht-invasives Zervixkarzinom, das innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde und als vollständig geheilt gilt. • Lokalisiertes Prostatakarzinom (N0M0): <ul style="list-style-type: none"> ○ Mit einem Gleason-Score von 6, das innerhalb der letzten 24 Monate behandelt wurde oder das unbehandelt ist und unter Überwachung steht. ○ Mit einem Gleason-Score von 3+4, das mehr als 6 Monate vor dem Screening für die Studie vollständig behandelt wurde und ein sehr geringes Risiko für ein Rezidiv hat. ○ Oder ein lokalisiertes Prostatakarzinom in der Vorgeschichte, das mit einer Androgendeprivationstherapie behandelt wurde und bei dem das Risiko eines Rezidivs als sehr gering eingeschätzt wird. • Mammakarzinom: <ul style="list-style-type: none"> ○ Adäquat behandeltes lobuläres Karzinom <i>in situ</i> oder duktales Karzinom <i>in situ</i>, ○ Oder Vorgeschichte von lokalisiertem Brustkrebs und Behandlung mit antihormonellen Mitteln und einem sehr geringen Risiko für ein Rezidiv. • Malignitäten, die als geheilt gelten und bei denen das Risiko eines Wiederauftretens minimal ist. <p>18. Attenuierter Lebendimpfstoff innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Teclistamab-Dosis. Totimpfstoffe oder nicht replizierende Impfstoffe, die für die Verwendung in Notfällen zugelassen sind (z. B. COVID-19), sind zulässig.</p> <p>Hinweis: Die Prüfarzte sollen sicherstellen, dass alle Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studie beim Screening und vor der ersten Dosis der Studienmedikation erfüllt sind. Ändert sich der klinische Status eines Studienteilnehmers (einschließlich verfügbarer Laborergebnisse oder zusätzlicher medizinischer Unterlagen) nach dem Screening, aber vor der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation, sodass er oder sie nicht mehr alle Einschlusskriterien erfüllt, kann ggf. eine Supportivtherapie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gemäß den lokalen Behandlungsstandards durchgeführt werden, damit die Einschlusskriterien erfüllt werden können. In diesem Fall können die Laboruntersuchungen einmal wiederholt werden, um festzustellen, ob der Studienteilnehmer für die Studie geeignet ist. Wenn die Einschluss- und Ausschlusskriterien nach weiteren Untersuchungen nicht erfüllt sind, sollte der Studienteilnehmer von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden.</p> <p>Ort der Studiendurchführung</p> <p>Teilnehmende Länder mit mindestens einem behandelten Studienteilnehmer (Anzahl Standorte) – Daten für die Primäranalyse:</p> <p>Belgien (2), Deutschland (3), Frankreich (6), Italien (2), Kanada (4), Niederlande (1), Spanien (7), Schweden (3), USA (8), Vereinigtes Königreich (3)</p> <p>= 10 Länder, 39 Zentren</p> <p>Deutschland, Italien, Kanada und das Vereinigte Königreich nehmen nur an Teil 3 der Studie teil.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Prämedikation</p> <p>Die Studienteilnehmer erhalten eine Prämedikation wie im Folgenden angegeben. Wird im Fall der i.v.-Applikation der Studienmedikation diese aufgrund akuter Toxizität für ≥ 4 Stunden unterbrochen, sollten vor der erneuten Verabreichung der Studienmedikation Antihistaminika und Antipyretika verabreicht werden.</p> <p>Die Prämedikation kann - wie vom Safety Evaluation Team (SET) in Teil 1 und Teil 2 der Studie festgelegt - auf der Grundlage neuer Sicherheits- und anderer Daten geändert werden. In Teil 1 können explorative Kohorten aufgenommen werden, um die Verabreichung von Tocilizumab (als Prämedikation) oder von niedrig dosiertem Dexamethason (täglich bei der Step-up Dosis und zu Beginn von Zyklus 1) zu untersuchen. In der initialen explorativen Kohorte zur Prüfung von Tocilizumab als Prämedikation wird eine Einzeldosis von 8 mg/kg Tocilizumab als Infusion über eine Stunde (maximal 800 mg) bis zu 4 Stunden vor der Verabreichung der ersten Step-up Dosis verabreicht. In der initialen explorativen Kohorte, in der die tägliche Verabreichung von niedrig dosiertem Dexamethason während der Step-up Dosis und zu Beginn von Zyklus 1 untersucht werden soll, wird Dexamethason in einer Dosis von 4 mg oral zweimal täglich verabreicht, beginnend mit dem Tag der ersten Step-up Dosis bis zum dritten Tag von Zyklus 1. Beide explorativen Ansätze können für nachfolgende Kohorten mit Genehmigung des SET und Dokumentation aller Änderungen im SET-Sitzungsprotokoll geändert werden.</p> <p>In Teil 3 der Studie erhalten alle Studienteilnehmer die in der nachfolgenden Tabelle dargestellte Prämedikation. Hinweis: die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																		
		Fußnoten enthalten besondere Anweisungen für Studienteilnehmer, bei denen IRRs oder CRS auftreten):																		
		<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="683 351 871 418">Medikation/ Dosierung</th> <th data-bbox="871 351 1155 418">Administration</th> <th data-bbox="1155 351 1378 418">Zyklus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="683 418 871 712">Glukokortikoide: Dexamethason (16 mg)</td> <td data-bbox="871 418 1155 712">p.o. oder i.v., 2 Stunden (±1 Stunde) vor Gabe des Prüfpräparats</td> <td data-bbox="1155 418 1378 712">Erforderlich^a Step-up Dosis und Zyklus 1 Tag 1 Dexamethason als Prämedikation sollte nicht nach Zyklus 1 Tag 1 verabreicht werden, außer wie in Fußnote a und c angegeben</td> </tr> <tr> <td data-bbox="683 712 871 898">Antihistamin: Diphenylhydramin (50 mg) oder gleichwertig</td> <td data-bbox="871 712 1155 898">p.o., 1 Stunde (±15 Minuten) vor Gabe des Prüfpräparats oder i.v., Beginn der Infusion 30 min (±15 min) vor Gabe des Prüfpräparats</td> <td data-bbox="1155 712 1378 898">Erforderlich^{b, c} Step-up Dosis und Zyklus 1 Tag 1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="683 898 871 1039">Antipyretikum: Acetaminophen (650 mg bis 1000 mg) oder gleichwertig</td> <td data-bbox="871 898 1155 1039">p.o. oder i.v., 1 Stunde (± 15 Minuten) vor Gabe des Prüfpräparats</td> <td data-bbox="1155 898 1378 1039">Erforderlich^{b, c} Step-up-Dosierung und Zyklus 1 Tag 1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="683 1039 871 1128">H₂-Antagonist: Ranitidin (50 mg) oder gleichwertig</td> <td data-bbox="871 1039 1155 1128">p.o. oder i.v., Gabe gemäß institutioneller Praxis</td> <td data-bbox="1155 1039 1378 1128">optional</td> </tr> <tr> <td data-bbox="683 1128 871 1249">Antiemetikum: Ondansetron (16 mg) oder gleichwertig</td> <td data-bbox="871 1128 1155 1249">p.o. oder i.v., Gabe gemäß institutioneller Praxis</td> <td data-bbox="1155 1128 1378 1249">optional</td> </tr> </tbody> </table>	Medikation/ Dosierung	Administration	Zyklus	Glukokortikoide: Dexamethason (16 mg)	p.o. oder i.v., 2 Stunden (±1 Stunde) vor Gabe des Prüfpräparats	Erforderlich ^a Step-up Dosis und Zyklus 1 Tag 1 Dexamethason als Prämedikation sollte nicht nach Zyklus 1 Tag 1 verabreicht werden, außer wie in Fußnote a und c angegeben	Antihistamin: Diphenylhydramin (50 mg) oder gleichwertig	p.o., 1 Stunde (±15 Minuten) vor Gabe des Prüfpräparats oder i.v., Beginn der Infusion 30 min (±15 min) vor Gabe des Prüfpräparats	Erforderlich ^{b, c} Step-up Dosis und Zyklus 1 Tag 1	Antipyretikum: Acetaminophen (650 mg bis 1000 mg) oder gleichwertig	p.o. oder i.v., 1 Stunde (± 15 Minuten) vor Gabe des Prüfpräparats	Erforderlich ^{b, c} Step-up-Dosierung und Zyklus 1 Tag 1	H ₂ -Antagonist: Ranitidin (50 mg) oder gleichwertig	p.o. oder i.v., Gabe gemäß institutioneller Praxis	optional	Antiemetikum: Ondansetron (16 mg) oder gleichwertig	p.o. oder i.v., Gabe gemäß institutioneller Praxis	optional
Medikation/ Dosierung	Administration	Zyklus																		
Glukokortikoide: Dexamethason (16 mg)	p.o. oder i.v., 2 Stunden (±1 Stunde) vor Gabe des Prüfpräparats	Erforderlich ^a Step-up Dosis und Zyklus 1 Tag 1 Dexamethason als Prämedikation sollte nicht nach Zyklus 1 Tag 1 verabreicht werden, außer wie in Fußnote a und c angegeben																		
Antihistamin: Diphenylhydramin (50 mg) oder gleichwertig	p.o., 1 Stunde (±15 Minuten) vor Gabe des Prüfpräparats oder i.v., Beginn der Infusion 30 min (±15 min) vor Gabe des Prüfpräparats	Erforderlich ^{b, c} Step-up Dosis und Zyklus 1 Tag 1																		
Antipyretikum: Acetaminophen (650 mg bis 1000 mg) oder gleichwertig	p.o. oder i.v., 1 Stunde (± 15 Minuten) vor Gabe des Prüfpräparats	Erforderlich ^{b, c} Step-up-Dosierung und Zyklus 1 Tag 1																		
H ₂ -Antagonist: Ranitidin (50 mg) oder gleichwertig	p.o. oder i.v., Gabe gemäß institutioneller Praxis	optional																		
Antiemetikum: Ondansetron (16 mg) oder gleichwertig	p.o. oder i.v., Gabe gemäß institutioneller Praxis	optional																		
		<p>a: Bei Studienteilnehmern, bei denen ein CRS oder eine IRR vom Grad ≥ 2 auftritt, ist vor der nächsten Dosierung des Studienmedikaments eine Prämedikation mit einem Glukokortikoid erforderlich. Die Verabreichung einer darüberhinausgehenden Vorbehandlung sollte mit dem Sponsor besprochen werden, außer bei Studienteilnehmern, die in die oben erwähnte(n) explorativen Kohorte(n) zur Bewertung von niedrig dosiertem Dexamethason aufgenommen wurden.</p> <p>b: Bei Studienteilnehmern, bei denen ein CRS oder eine IRR beliebigen Grades auftritt, ist eine Prämedikation mit Antihistaminika und Antipyretika mindestens vor der nächsten Dosierung des Studienmedikaments erforderlich. Die Verabreichung einer darüberhinausgehenden Vorbehandlung sollte mit dem Sponsor besprochen werden.</p> <p>c: Die Prämedikation, einschließlich Dexamethason, kann nach dem Ermessen des Studienarztes für wiederholte Step-Up Dosen, nach einer längeren Unterbrechung der Behandlung, verabreicht werden.</p>																		
		<p>Intervention Teil 1</p> <p>Die Dosisescalation in Teil 1 (Phase I) erfolgt nach einer Modifikation der Methode der kontinuierlichen Neubewertung (modified Continual Reassessment Method, mCRM), die Startdosis basiert auf der minimal zu erwartenden biologischen Wirkung (minimal anticipated biological effect level, MABEL). Folgende Dosierungsschemata für Teclistamab werden untersucht:</p>																		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Teclistamab i.v. von 0,0003 bis 0,0192 mg/kg KG zweiwöchentlich (Q2W) und • Teclistamab i.v. von 0,0192 bis 0,72 mg/kg KG wöchentlich und • Teclistamab s.c. von 0,08 bis 1,5 mg/kg KG wöchentlich <p>Zusätzliche Kohorten, die wöchentliche gewichtsbasierte Behandlungsdosierungen höher als die empfohlene Phase II-Dosierung sowie andere Dosierungsschemata für die subkutane Gabe (mit Behandlungsdosen von bis zu 6mg/kg und mit fixer Dosierung) erhalten, wurden in Phase I untersucht. Etwa der Hälfte der i.v.-Behandlungsdosen und allen s.c.-Behandlungsdosen ging eine Step-up Dosis voraus.</p> <p>Intervention Teil 2</p> <p>Im Teil 2 der Studie wurde die Behandlungsdosierung von 0,72 mg/kg Teclistamab i.v. QW und 1,5 mg/kg Teclistamab s.c. QW erweitert. Es wurde eine wöchentliche subkutane Behandlungsdosierung von 1,5 mg/kg gewählt mit einer vorausgehenden Step-up Dosis von 0,06 und 0,3 mg/kg Teclistamab s.c.</p> <p><i>Wöchentliches Dosierungsschema (QW):</i> Zykluslänge: 21 Tage Step-up Dosis: 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1: 0,06 mg/kg KG, 0,3 mg/kg KG Teclistamab s.c. Zyklus 1+: 1,5 mg/kg KG Teclistamab s.c. an Tag 1, 8, 15 bis zur Krankheitsprogression</p> <p><i>Zweiwöchentliches Dosierungsschema (Q2W):</i> Zykluslänge: 28 Tage Step-up Dosis: 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1: 0,01 mg/kg KG, 0,06 mg/kg KG, 0,30 mg/kg KG Teclistamab s.c. Zyklus 1+: 3 mg/kg KG Teclistamab s.c. an Tag 1, 15 bis zur Krankheitsprogression</p> <p><i>Vierwöchentliches Dosierungsschema (Q4W):</i> Zykluslänge: 28 Tage Step-up Dosis: 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1: 0,01 mg/kg KG, 0,06 mg/kg KG, 0,30 mg/kg KG Teclistamab s.c. Zyklus 1+: 3,0 mg/kg KG Teclistamab s.c. an Tag 1 bis zur Krankheitsprogression</p> <p>Intervention Teil 3</p> <p>In Teil 3 (Phase II) erhalten die Studienteilnehmer dieselbe Dosis wie die Studienteilnehmer in Teil 2 (Phase I):</p> <p><i>Wöchentliches Dosierungsschema (QW):</i> Zykluslänge: 28 Tage</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Step-up Dosis: 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1: 0,06 mg/kg KG, 0,3 mg/kg KG Teclistamab s.c.</p> <p>Zyklus 1+: 1,5 mg/kg KG Teclistamab s.c. an Tag 1, 8, 15, 22 bis zur Krankheitsprogression</p> <p><i>Zweiwöchentliches Dosierungsschema (Q2W):</i></p> <p>Ein Wechsel von der wöchentlichen auf die zweiwöchentliche Gabe (Tag 1 und 15 eines 28-tägigen Zyklus, ±7 Tage) kann mit Genehmigung des Sponsors erfolgen, sofern ein Studienteilnehmer seit mindestens 6 Monaten auf die Behandlung angesprochen hat (CR oder besser).</p> <p>Zykluslänge: 28 Tage</p> <p>Step-up Dosis: 2-4 Tage vor Zyklus 1 Tag 1: 0,01 mg/kg KG, 0,06 mg/kg KG, 0,30 mg/kg KG Teclistamab s.c.</p> <p>Zyklus 1+: 3 mg/kg KG Teclistamab s.c. an Tag 1, 15 bis zur Krankheitsprogression</p> <p>Dauer der Studienintervention:</p> <p>Das Prüfpräparat wurde den Studienteilnehmern bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bis zur inakzeptablen Toxizität, bis zum Widerruf der Einwilligungserklärung, bis zum Tod oder bis zum Studienende (definiert als 2 Jahre nach der ersten Dosierung des letzten Studienteilnehmers) verabreicht.</p>
5	Spezifisches Studienziel	<p>Primäres Studienziel:</p> <p><u>Teil 1 – Dosiseskulation (Phase I)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ermittlung der vorgeschlagenen RP2D(s) und des Schemas, das als sicher für Teclistamab gilt <p><u>Teil 2 – Dosisexpansion (Phase I)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Charakterisierung der Sicherheit und Verträglichkeit von Teclistamab in den RP2D(s) <p><u>Teil 3 (Phase II)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ermittlung der Wirksamkeit von Teclistamab in der vorgeschlagenen RP2D <p>Sekundäres Studienziel:</p> <p><u>Teil 1 (Dosiseskulation) und Teil 2 (Dosisexpansion) (Phase I):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Charakterisierung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Teclistamab • Beurteilung der Immunogenität von Teclistamab • Evaluierung der vorläufigen Antitumoraktivität von Teclistamab in der (den) vorgeschlagenen RP2D(s) in Teil 2 <p><u>Teil 3 (Phase II):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • weitere Beurteilung der Wirksamkeit von Teclistamab in der RP2D • Evaluierung der minimalen Resterkrankung (MRD) in der RP2D

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Weitere Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Teclistamab in der RP2D • Charakterisierung der Pharmakokinetik von Teclistamab • Beurteilung der Immunogenität von Teclistamab • Beurteilung von patientenberichteten Endpunkten (PROs) nach der Behandlung von Teclistamab • Evaluierung der Wirksamkeit von Teclistamab in Subgruppen mit molekularen Hochrisikomerkmale <p>Explorative Studienziele</p> <p><u>Teil 1 (Dosisescalation) und Teil 2 (Dosisexpansion) (Phase I):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Beziehungen zwischen Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Nebenwirkungsprofil und klinischer Aktivität von Teclistamab • Evaluierung der MRD-Negativitätsraten • Untersuchung prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf oder die Resistenz gegen Teclistamab • Untersuchung der immunregulatorischen Aktivität von Teclistamab • Evaluierung der Quantifizierung der Rezeptorbelegung • Evaluierung des löslichen BCMAs <p><u>Teil 3 (Phase II):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Beziehungen zwischen Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Nebenwirkungsprofil und klinischer Aktivität von Teclistamab • Untersuchung prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf oder die Resistenz gegen Teclistamab • Untersuchung der pharmakodynamischer Marker • Untersuchung der immunregulatorischen Aktivitäten von Teclistamab • Evaluierung der Nutzung medizinischer Ressourcen (MRU) • Untersuchung der Zeit bis zur nächsten Therapie
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Hypothese</p> <p><u>Teil 1 – Dosisescalation (Phase I)</u></p> <p>Eine oder mehrere vorgeschlagene RP2D(s) von Teclistamab, die sicher und verträglich sind, können identifiziert werden, sodass bei <28 % der Studienteilnehmer eine dosierungslimitierende Toxizität (DLT) auftritt.</p> <p><u>Teil 2 – Dosisexpansion (Phase I)</u></p> <p>Teclistamab ist bei der (den) vorgeschlagenen RP2D(s) biologisch aktiv und sicher.</p> <p><u>Teil 3 (Phase II):</u></p> <p>Teclistamab besitzt eine Myelom-Aktivität und weist eine akzeptables Nebenwirkungsprofil in einer oder mehreren Kohorten von Studienteilnehmern mit rezidiviertem oder refraktärem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Multiplum Myelom mit ungedecktem medizinischem Bedarf auf, die sich durch ihre vorherigen Therapien unterscheiden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte A: Die Behandlung mit Teclistamab wird eine signifikante Myelom-Aktivität aufweisen (d. h. die untere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI ist für die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) größer als 30 %). • Kohorte B: Die Behandlung mit Teclistamab wird eine signifikante Myelom-Wirkung aufweisen (d. h. die untere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI ist für ORR größer als 25 %). (<i>Hinweis: keine Rekrutierung der Kohorte B gemäß Protokoll-Amendment 11</i>) • Kohorte C: Die Behandlung mit Teclistamab führt zu einem ORR >15 % (d. h. auf der Grundlage des 2-stufigen Designs nach Simon). <p>Primäre Endpunkte:</p> <p><u>Teil 1 – Dosiseskulation (Phase I)</u> Häufigkeit und Art der DLT</p> <p><u>Teil 2 – Dosisexpansion (Phase I)</u> Auftreten und Schweregrad unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Laborparameter</p> <p><u>Teil 3 (Phase II):</u> Gesamtansprechrate ORR (partielleres Ansprechen (PR) oder besser) definiert gemäß den Response-Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG-Kriterien)</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p><u>Teil 1 (Dosiseskulation) und Teil 2 (Dosisexpansion) (Phase I):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetische Parameter und pharmakodynamische Marker einschließlich aber nicht ausschließlich der vollständigen Abwesenheit von B-Zell-Reifungsantigen (BCMA)-exprimierenden Zellen, systemische Zytokin-Konzentration und Marker für die T-Zell-Aktivierung • Vorhandensein und Aktivität von Anti-Teclistamab Antikörpern • ORR (mindestens PR oder besser) und Rate des klinischen Nutzens (Clinical Benefit Rate, CBR (ORR+MR)) gemäß den IMWG-Kriterien • Dauer des Ansprechens • Sehr gutes partielleres Ansprechen (VGPR) oder besser / komplettes Ansprechen (CR) oder besser / stringentes komplettes Ansprechen (sCR) definiert gemäß den IMWG-Kriterien • Zeit bis zum Ansprechen • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Gesamtüberleben <p><u>Teil 3 (Phase II)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR) oder besser / komplettes Ansprechen (CR) oder besser / stringentes komplettes Ansprechen (sCR) definiert gemäß den IMWG-Kriterien • Zeit bis zum Ansprechen • PFS • Gesamtüberleben • MRD-Negativitätsrate • Auftreten und Schweregrad unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Laborparameter • Pharmakokinetische Parameter • Vorhandensein und Aktivität von Anti-Teclistamab Antikörpern • Veränderungen ausgehend vom Baseline-Wert der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Symptome und der Funktionsfähigkeit • ORR bei Studienteilnehmern mit molekularen Hochrisikomerkmale <p>Explorative Endpunkte</p> <p><u>Teil 1 (Dosisescalation) und Teil 2 (Dosisexpansion) (Phase I):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Beziehungen zwischen Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Nebenwirkungsprofil und klinischer Aktivität von Teclistamab • Evaluierung der MRD-Negativitätsraten • Untersuchung prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf oder die Resistenz gegen Teclistamab • Untersuchung der immunregulatorischen Aktivitäten von Teclistamab • Evaluierung der Quantifizierung der Rezeptorbelegung • Evaluierung des löslichen BCMA <p><u>Teil 3 (Phase II)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Nebenwirkungsprofil und klinischer Aktivität von Teclistamab • Untersuchung prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf oder die Resistenz gegen auf Teclistamab • Untersuchung pharmakodynamischer Marker • Untersuchung der immunregulatorischen Aktivitäten von Teclistamab • Evaluierung der Nutzung medizinischer Ressourcen (MRU) • Untersuchung der Zeit bis zur nachfolgenden Therapie
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Fallzahlbestimmung</p> <p><u>Teil 1 – Dosisescalation (Phase I)</u></p> <p>In den Teil 1 der Studie werden ein oder mehrere Studienteilnehmer in eine Dosisierungsstufe eingeschlossen, wobei mindestens 6 Studienteilnehmer in die sichere(n) und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verträgliche(n) vorgeschlagene(n) RP2D(s) aufgenommen werden. Die maximale Stichprobengröße bei intravenöser Gabe liegt bei etwa 100 Studienteilnehmern, bei subkutaner Gabe werden etwa 100 weitere Studienteilnehmer aufgenommen. Die Gesamtanzahl, der in Teil 1 eingeschlossenen Studienteilnehmer hängt von der Häufigkeit der dosislimitierenden Toxizität ab und davon, wann die RP2D(s) bestimmt wird/werden.</p> <p><u>Teil 2 – Dosisexpansion (Phase I)</u></p> <p>In den Teil 2 der Studie können bis zu 40 Studienteilnehmer Teclistamab zu der/den vorgeschlagene(n) RP2D(s) erhalten, die im Teil 1 der Studie festgelegt wurde(n), um die Sicherheit und Verträglichkeit sowie die vorläufige Antitumoraktivität weiter zu bewerten. Bei einer Stichprobengröße von bis zu 40 Studienteilnehmern, die zu den vorgeschlagenen RP2D behandelt werden, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass mindestens eine Toxizität beobachtet wird, wenn die tatsächliche Nebenwirkungsrate bei nur 10 % liegt.</p> <p><u>Teil 3 (Phase II):</u></p> <p>Die Anforderungen an den Stichprobenumfang für die Kohorten in Teil 3 sind wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte A: Bei etwa 100 Studienteilnehmern, die mit Teclistamab behandelt werden, besteht eine Aussagekraft von >85 %, um festzuhalten, dass das ORR höher als 30 % unter Berücksichtigung des einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 ist, unter der Annahme, dass das ORR bei den mit Teclistamab behandelten Studienteilnehmern mindestens 45 % beträgt. Studienteilnehmer, die mit Teclistamab behandelt werden und die ein nicht-bewertbares Ansprechen haben, werden für die Bewertung der ORR als Non-Responder gezählt. Eine Futility-Analyse wird als Interimsanalyse in der Kohorte A durchgeführt, nachdem 30 Studienteilnehmer für die Futility-Analyse auswertbar sind. • Kohorte B: <i>Hinweis: keine Rekrutierung der Kohorte B gemäß Protokoll Amendment 11</i> • Kohorte C: Ein zweistufiger Versuchsplan nach Simon wird genutzt, um die Nullhypothese, dass das ORR höchstens 15 % beträgt, gegen die Alternative, dass das ORR mindestens 35 % beträgt, zu testen. Bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 und einer Aussagekraft von 80 % werden für die Kohorte C 34 Studienteilnehmer benötigt. Geht man davon aus, dass die Rate der nicht-bewertbaren Studienteilnehmer 10 % beträgt, beträgt die erforderliche Gesamtstichprobengröße für Kohorte C 38 Studienteilnehmer. Für die Kohorte C werden die Analysen der Stufe 1 zur Beurteilung der Futility durchgeführt, wenn etwa 21 Studienteilnehmer eingeschlossen worden sind und mindestens 2 Zyklen lang beobachtet wurden, um das Ansprechen bewerten zu können. Die Rekrutierung kann beendet werden, wenn in der Stufe 1 bei 3 oder weniger

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienteilnehmern ein Ansprechen beobachtet werden kann. Andernfalls werden weitere 17 Studienteilnehmer aufgenommen, um sicherzustellen, dass es insgesamt 34 Studienteilnehmer mit bewertbarem Ansprechen in beiden Stufen gibt. Die Nullhypothese wird verworfen, wenn 10 oder mehr Ansprechereignisse beobachtet werden.</p> <p>Interimsanalysen</p> <p>In Teil 3 Kohorte A wird eine Futility-Interimsanalyse durchgeführt. Das ORR wird analysiert, wenn 30 Studienteilnehmer für die Futility-Analyse auswertbar sind. Lan-DeMets Alpha-Spending-Funktion (Typ O'Brien-Fleming) wurde als Beta-Spending-Funktion zur Bestimmung der Futility-Grenze verwendet. Mit dieser Beta-Spending-Funktion wird die Abbruchgrenze für die Zwischenanalyse der Kohorte A auf ≤ 6 Responder von 30 Studienteilnehmern festgelegt.</p> <p>In Teil 3 Kohorte C wird das 2-stufige Design nach Simon verwendet, um die Nullhypothese zu testen, dass die ORR höchstens 15 % beträgt und die Alternativhypothese, dass die ORR mindestens 35 % beträgt. Die Stufe 1 der Analyse zur Beurteilung der Futility wird durchgeführt, wenn die ersten 21 Studienteilnehmer rekrutiert sind und mindestens 2 Zyklen lang beobachtet wurden, um das Ansprechen bewerten zu können. Die Rekrutierung kann beendet werden, wenn in der Stufe 1 bei 3 oder weniger Studienteilnehmern ein Ansprechen beobachtet werden kann. Andernfalls werden weitere 17 Studienteilnehmer rekrutiert, um sicherzustellen, dass es insgesamt 34 Studienteilnehmer mit bewertbarem Ansprechen gibt, wobei zwei Stufen kombiniert werden. Die Nullhypothese wird verworfen, wenn 10 oder mehr Ansprechereignisse beobachtet werden.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Futility-Analyse für jede Kohorte in Teil 3 der Studie werden auch die kumulativen Sicherheitsdaten für diese Kohorte überprüft. Unerwünschte Ereignisse, die bestimmte Kriterien (festgelegt im Studienprotokoll) im ersten Zyklus erfüllen, werden ausgewertet, um sicherzustellen, dass diese bei ≤ 25 % der in Teil 3 eingeschlossenen Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Analyse auftreten.</p> <p>Die beschriebenen Abbruchregeln sind Richtlinien für die Entscheidungsfindung, wobei bei der endgültigen Entscheidung die Gesamtheit der Daten berücksichtigt wird.</p>
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Studienteilnehmer wurden abhängig von ihrer Vorbehandlung in verschiedene Kohorten eingeordnet (siehe Einschlusskriterien).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Verblindung	Es handelt sich um eine Open-Label-Studie, weder Studienteilnehmer noch Prüffärzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p>Analyse-Set: Alle Behandelten</p> <p>Das Analyse-Set für alle Behandelten besteht aus Studienteilnehmern, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Dieses Analyse-Set wird für alle Auswertungen zur Sicherheit verwendet.</p> <p>Analyse-Set: Wirksamkeit</p> <p>Das Analyse-Set für die Wirksamkeit umfasst alle behandelten Studienteilnehmer, die die erste Dosis der Studienintervention am oder vor dem 18. März 2021 in Phase I RP2D und Kohorte A erhielten. Für Kohorte C umfasst dieser Analysesatz alle behandelten Teilnehmer, die in Stufe 1 der Analyse eingeschlossen wurden. Dieses Analyse-Set wird in allen Auswertungen zur Wirksamkeit für die Primäranalyse verwendet.</p> <p>Analyse-Set: Per Protokoll (PP)</p> <p>Das Analyse-Set Per Protokoll umfasst alle behandelten Studienteilnehmer, die alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Wenn das PP-Analyse-Set >90 % des Analyse-Sets für alle Behandelten umfasst, wird keine PP-Analyse durchgeführt.</p> <p>Für die primäre Analyse umfasst das Analyse-Set Studienteilnehmer, die die erste Dosis der Studienintervention am oder vor dem 18. März 2021 in Phase I RP2D und Kohorte A erhielten. Für Kohorte C umfasst dieser Analysesatz alle behandelten Teilnehmer, die in Stufe 1 der Analyse eingeschrieben wurden. Eine Analyse nach PP wird nicht durchgeführt, wenn das Analyse-Set >90 % des Analyse-Sets für die Wirksamkeit umfasst.</p> <p>Analyse-Set: Population mit bewertbarem Ansprechen:</p> <p>Das Analyse-Set für die Population mit bewertbarem Ansprechen umfasst alle Studienteilnehmer mit einer bestätigten Diagnose des Multiplen Myeloms und messbarer Erkrankung zu Beginn der Studie oder beim Screening.</p> <ul style="list-style-type: none"> • M-Proteinspiegel im Serum $\geq 1,0$ g/dl oder M-Proteinspiegel im Urin ≥ 200 mg/24 Stunden; oder • Freie Leichtketten des Serum-Immunglobulins (FLC) ≥ 10 mg/dl und abnormales Serum-Immunglobulin kappa lambda FLC-Verhältnis. <p>Studienteilnehmer, die zu Studienbeginn oder beim Screening keine messbare Erkrankung haben, aber als CR oder besser eingestuft werden, werden in dieses Analyse-Set aufgenommen. Darüber hinaus müssen die Studienteilnehmer mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und über eine angemessene Krankheitsbeurteilung nach Baseline und vor Beginn der nachfolgenden Therapie verfügen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für die primäre Analyse umfasst dieses Analyse-Set Studienteilnehmer, die die erste Dosis der Studienintervention am oder vor dem 18. März 2021 in Phase I RP2D und Kohorte A erhalten haben. Für Kohorte C umfasst dieser Analysesatz alle behandelten Teilnehmer, die in Stufe 1 der Analyse eingeschlossen wurden. Für die Analyse der Phase I basiert dieses Analyse-Set auf der Einschätzung der Prüfarzte.</p> <p>Analyse-Set: Futility-evaluatable</p> <p>Studienteilnehmer der Kohorte A, die für mindestens 8 Wochen mit der Studienmedikation behandelt worden sind und mindestens 2 Krankheitserhebungen nach Baseline abgeschlossen haben oder progredient sind oder verstorben sind oder die Behandlung aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Erkrankung abgebrochen haben.</p> <p>Analyse-Set: Pharmakokinetik (PK)</p> <p>Das PK-Analyse-Set ist definiert als alle Studienteilnehmer, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen mindestens 1 auswertbare Konzentrationsmessung vorliegt. Die Studienteilnehmer werden von der Analyse der pharmakokinetischen Parameter ausgeschlossen, wenn die individuellen Daten keine adäquate Schätzung der Parameter zulassen; diese Studienteilnehmer werden zum Zeitpunkt der Analyse identifiziert und der Grund für den Ausschluss dokumentiert.</p> <p>Analyse-Set: Immunogenität</p> <p>Das Immunogenitäts-Analyse-Set ist definiert als alle Studienteilnehmer, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Immunogenitätsprobe vorliegt.</p> <p>Analyse-Set: Population mit auswertbarer Zytogenetik</p> <p>Das zytogenetisch auswertbare Analyse-Set besteht aus Studienteilnehmern, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und eine der folgenden zytogenetischen Risikokategorien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmer mit Hochrisiko: Studienteilnehmer, die nach FISH/Karyotyp positiv sind für del17p, t(14;16), t(4;14) • Studienteilnehmer mit Standardrisiko: Studienteilnehmer, die nicht die Kriterien für Hochrisikokriterien erfüllen und die nicht zytogenetisch getestet wurden
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt</p> <p><u>ORR</u></p> <p>Die Analyse des primären Endpunktes erfolgt ca. nach 6 Monaten, nachdem der 100. Studienteilnehmer der Phase II Teil 3 Kohorte A</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die Initialdosis Teclistamab erhalten hat. Eine weitere Analyse wird ca. nach 8-12 Monaten nachdem der 100. Studienteilnehmer der Phase II Teil 3 Kohorte A die Initialdosis Teclistamab erhalten hat, durchgeführt.</p> <p>Die Analyse erfolgt auf Grundlage des Wirksamkeitsanalyse-Sets. Studienteilnehmer ohne Post-Baseline-Daten werden als Non-Responder betrachtet. Ein Ansprechen nach Beginn einer nachfolgenden Therapie mit Teclistamab wird nicht berücksichtigt. ORR und das zweiseitige KI von 95 % wird für jede Kohorte angegeben.</p> <p>Zur Bewertung der internen Konsistenz und zur Untersuchung der Homogenität des Behandlungseffekts zwischen Subgruppen wird eine Subgruppenanalyse auf Basis der präspezifizierten Subgruppen durchgeführt. Es wird ein Forest Plot der Subgruppenanalyse erstellt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen werden unter Verwendung des Ansprechens auf Grundlage des computergestützten Algorithmus und der Bewertung durch den Studienarzt gemäß den IMWG-Kriterien durchgeführt. Für die Übereinstimmung zwischen dem verblindet geltenden Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) und der Bewertung des computergestützten Algorithmus für das Ansprechen (Ansprechen [PR oder besser] vs. kein Ansprechen) werden die Kappa-Statistik und das 95 %-KI berechnet. Andere Sensitivitätsanalysen können ebenfalls durchgeführt werden, wenn dies angemessen erscheint. Weiterhin werden ergänzende Analysen zur ORR durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • basierend auf dem Analyse-Set für die Population mit bewertbarem Ansprechen • basierend auf dem Analyse-Set Per Protokoll <p><u>Unabhängiges, verblindet geltendes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC)</u></p> <p>Das IRC setzt sich aus drei Ärzten zusammen, die über Fachwissen und klinische Erfahrung in der Diagnose und Behandlung des Multiplen Myeloms verfügen, die jedoch nicht direkt an der Durchführung der Studie beteiligt sind. Die Mitglieder des IRC führen eine unabhängige Bewertung der Daten derjenigen Studienteilnehmer durch, die mit der/den RP2D(s) von Teclistamab behandelt wurden, einschließlich der Studienteilnehmer in den relevanten Kohorten in den Teilen 1 und 2 der Phase I. Der Hauptzweck der Bewertung durch das IRC besteht darin, eine unabhängige Evaluation des Ansprechens bzw. der Krankheitsprogression vorzunehmen und eine einheitliche Bewertung für die Studienteilnehmer zu gewährleisten. Das IRC verwendet die IMWG-Kriterien von 2016 in Kombination mit der klinischen Bewertung. Für jeden Studienteilnehmer werden das von der IRC bewertete Gesamtansprechen bzw. die Krankheitsprogression sowie der jeweils entsprechende Zeitpunkt auf der Grundlage eines 2/3-Mehrheitsquorums festgelegt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Computergestützter Algorithmus</u></p> <p>Die Bewertung der Wirksamkeit wird ebenfalls mithilfe eines computergestützten Algorithmus durchgeführt, der den IMWG-Kriterien von 2016 folgt. Die Bewertung durch den computergestützten Algorithmus wird durch die IRC-Bewertung validiert und die Übereinstimmung zwischen diesen Bewertungen wird für das Ansprechen (Ansprechen [PR oder besser] vs. kein Ansprechen) bewertet.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p><u>Dauer des Ansprechens</u></p> <p>Die Dauer des Ansprechens wird für jede Kohorte basierend auf dem Analyse-Set für die Wirksamkeit für diejenigen Studienteilnehmer berechnet, die ein Ansprechen (PR oder besseres) gemäß der IRC-Bewertung erreichen. Die Verteilung der Dauer des Ansprechens wird mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens wird bereitgestellt und der Median mit dem zugehörigen 95 %-KI wird berechnet.</p> <p>Die ergänzende Analyse umfasst die Dauer des Ansprechens, die unter den Respondern (mit PR oder besser) ab dem Datum der ersten Dokumentation eines Ansprechens (PR oder besser) bis zum Datum des ersten dokumentierten Nachweises der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien oder des Todes (aus beliebiger Ursache) berechnet wird, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen können auf Grundlage des computergestützten Algorithmus und der Beurteilung durch den Studienarzt gemäß den IMWG-Kriterien durchgeführt werden.</p> <p>Darüber hinaus wird die Dauer des Ansprechens für Studienteilnehmer zusammengefasst, die eine CR oder besser, MRD-Negativität bzw. VGPR oder besser erreicht haben.</p> <p><u>Rate an VGPR oder bessere</u></p> <p>Die Analyse erfolgt auf Grundlage des Analyse-Sets für die Wirksamkeit. VGPR, CR oder sCR nach Beginn einer nachfolgenden Therapie werden nicht berücksichtigt. Die Rate des VGPR oder besserem Ansprechen sowie das zweiseitige 95 %-KI werden für jede Kohorte dargestellt. Die Analyse wird auf Grundlage der IRC-Bewertung durchgeführt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen können unter Verwendung des computergestützten Algorithmus und der Beurteilung durch den Studienarzt gemäß den IMWG-Kriterien durchgeführt werden. Ergänzende Analysen werden auf der Grundlage des Analyse-Set mit bewertbarem Ansprechen und Per Protocol-Analyse-Set durchgeführt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Rate an CR oder besser</u> Die Analyse wird in ähnlicher Weise durchgeführt wie für die Rate an VGPR oder besser.</p> <p><u>Rate an sCR</u> Die Analyse wird in ähnlicher Weise durchgeführt wie für die Rate an VGPR oder besser.</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen</u> Die Analyse erfolgt auf Grundlage des Analyse-Sets für die Wirksamkeit für diejenigen Studienteilnehmer, die ein Ansprechen (PR oder besser) erreichen. Für jede Kohorte werden deskriptive Statistiken (N, Mittelwert, SD, Median und Spanne) bereitgestellt. Die Zeit bis zum besten Ansprechen, die Zeit bis zum Erreichen einer CR oder besser und die Zeit bis zum Erreichen einer VGPR oder besser werden auf ähnliche Weise zusammengefasst. Die Analyse wird auf der Grundlage der IRC-Bewertung durchgeführt. Sensitivitätsanalysen können auf Grundlage des computergestützten Algorithmus und der Beurteilung durch den Studienarzt gemäß IMWG-Kriterien durchgeführt werden.</p> <p><u>PFS</u> Die Analyse erfolgt auf Grundlage des Analyse-Sets für die Wirksamkeit. Die Kaplan-Meier-Methode wird verwendet, um die Verteilung der gesamten PFS für jede Kohorte zu schätzen. Es wird der Median des PFS mit dem 95 %-KI angegeben. Darüber hinaus werden die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer, die ein PFS-Ereignis hatten oder die zensiert wurden, angegeben. Die Gründe für die Zensierung des Patienten für die Daten des PFS werden entsprechend zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Kurve wird ebenfalls dargestellt. Die Analyse wird auf der Grundlage der IRC-Bewertung durchgeführt. Darüber hinaus wird eine Sensitivitätsanalyse des PFS, bei der das Fortschreiten der Krankheit auf einem computergestützten Algorithmus und der Beurteilung des Studienarztes gemäß IMWG-Kriterien basiert, auf ähnliche Weise wie oben beschrieben durchgeführt.</p> <p><u>Gesamtüberleben</u> Das Gesamtüberleben wird mit gleichen statistischen Methoden analysiert wie für PFS beschrieben.</p>

		<p><u>MRD-Negativitätsrate</u></p> <p>Die Analyse erfolgt auf Grundlage des Analyse-Sets für die Wirksamkeit. Die Rate an MRD-Negativität und das zugehörige zweiseitige 95 %-KI werden für jede Kohorte angegeben.</p> <p>In dieser Studie wird der Schwellenwert von 10^{-5} für die primäre MRD-Negativitätsanalyse verwendet.</p> <p>Eine Sensitivitätsanalyse kann mit einem Schwellenwert von 10^{-6} durchgeführt werden. Die MRD-Negativitätsrate wird auch für Studienteilnehmer, die eine CR/sCR erreicht haben, dargestellt. Darüber hinaus wird die Rate der MRD-negativen CR oder besser definiert als diejenigen Studienteilnehmer im Analyse-Set für die Wirksamkeit, die eine MRD-Negativität und CR/sCR gemäß IRC erreichen, ebenfalls dargestellt.</p> <p><u>ORR für Studienteilnehmer mit Hochrisiko-Zytogenetik</u></p> <p>Die Analyse wird in ähnlicher Weise durchgeführt, wie sie für die Rate an VGPR oder besser beschrieben ist.</p> <p>Explorative Endpunkte</p> <p><u>Zeit bis zur nachfolgenden Therapie</u></p> <p>Für diesen explorativen Endpunkt wird die Kaplan-Meier-Methode für die deskriptive Darstellungen verwendet.</p> <p>Der Tod aufgrund von Krankheitsprogression ohne Beginn einer nachfolgenden Therapie wird als Ereignis gewertet. Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie zurückgezogen haben, die für eine Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen („Lost-to-follow-up“) oder die aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression versterben, werden zum Datum des Todeszeitpunktes oder des letzten bekannten Überlebenszeitpunktes zensiert.</p> <p>Patientenberichtete Endpunkte (PRO)</p> <p>Für die Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-C30, EQ 5D-5L und PGI-S werden die Rücklaufquoten für das Ausfüllen zu jedem Zeitpunkt auf der Grundlage der Anzahl der Studienteilnehmer in jedem Zyklus erstellt.</p> <p>Deskriptive Statistiken (n, Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spanne) nach Kohorte werden für die EORTC QLQ-C30-Skalen und die EQ-5D-5L VAS und den EQ-5D-5L Nutzwert bereitgestellt. Ein Liniendiagramm der Mittelwerte mit Standardfehler über die Zeit wird erstellt. Die Häufigkeit der Antworten für das PGI-S-Einzelitem wird als Anzahl und als Prozentsatz der Antworten in jeder Antwortkategorie zusammengefasst.</p> <p>Die Veränderung innerhalb der Gruppe bei den EORTC QLQ-C30-Skalen und der EQ-5D-5L VAS und dem EQ-5D-5L Nutzwert wird auf Gruppenebene anhand der mittleren</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert und auf individueller Ebene anhand des Anteils der Studienteilnehmer mit einer bedeutsamen Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert analysiert.</p> <p>Die mittlere Veränderung innerhalb der Gruppe wird mithilfe einer Analyse über ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) bewertet, um auf diese Weise zu jedem Zeitpunkt die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert für alle Studienteilnehmer mit mindestens einer Bewertung nach dem Baseline-Wert zu schätzen. Die Veränderung der EORTC QLQ-C30-Skalen, der EQ-5D-5L VAS und des EQ-5D-5L Nutzenwertes gegenüber dem Baseline-Wert wird in einem Modell mit gemischten Effekten ermittelt, das die Studienteilnehmer als Zufallseffekt und den Baseline-Wert und die Zeit als feste Effekte enthält.</p> <p>Bedeutsame Veränderungen auf individueller Ebene werden für die EORTC QLQ-C30-Skalen und die EQ-5D-5L VAS mit Hilfe von literaturbasierten und verteilungsbasierten Ansätzen bewertet. Der Schwellenwert für die bedeutsame Veränderung (meaningful change threshold, MCT) für den verteilungsbasierten Ansatz ist definiert als mindestens die Hälfte der Standardabweichung vom Baseline-Wert. Die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer, die die MCT erfüllen, werden als Anteil der Studienteilnehmer mit bedeutsamer Veränderung zusammengefasst.</p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wird anhand der MCT berechnet, die auf der Grundlage verteilungsbasierter Ansätze ermittelt wurde.</p> <p>Die Zeit bis zur Verbesserung wird mittels deskriptiver Statistik wie Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median und Spanne berichtet.</p> <p>Die Zeit bis zur Verschlechterung wird anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Der Tod aufgrund von Krankheitsprogression gilt als Verschlechterung. Studienteilnehmer, die die Definition der Verschlechterung nicht erfüllen, werden bei der letzten PRO-Bewertung zensiert. Studienteilnehmer ohne Baseline-Bewertung oder ohne Bewertung nach Baseline werden zum Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation zensiert.</p> <p>Sicherheitsendpunkte</p> <p>Die Analyse erfolgt auf Grundlage des Analyse-Sets aller behandelten Studienteilnehmer, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Für alle kontinuierlichen Sicherheitsvariablen umfasst die deskriptive Statistik für jede Kohorte die Anzahl N, den Mittelwert, die Standardabweichung, den Median sowie Minimum und Maximum. Kategoriale Variablen werden unter Verwendung von Häufigkeitsangaben und Prozentsätzen nach Kohorte zusammengefasst.</p>
Ergebnisse		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p>Status der Studienteilnehmer zum Datenschnitt 07.09.2021:</p> <p><u>Teclistamab erhalten:</u></p> <p>Phase I RP2D: N=40</p> <p>Phase II Kohorte A: N=125</p> <p>Phase II Kohorte C: N=38</p> <p><u>Noch unter Behandlung mit Teclistamab:</u></p> <p>Phase I RP2D: N=20</p> <p>Phase II Kohorte A: N=75</p> <p>Phase II Kohorte C: N=22</p> <p><u>Abbruch der Behandlung mit Teclistamab:</u></p> <p>Phase I RP2D: N=20</p> <p>Phase II Kohorte A: N=50</p> <p>Phase II Kohorte C: N=16</p> <p><u>Gründe für den Abbruch der Studienmedikation:</u></p> <p>a) Krankheitsprogression:</p> <p>Phase I RP2D: N=16</p> <p>Phase II Kohorte A: N=29</p> <p>Phase II Kohorte C: N=11</p> <p>b) Entscheidung des Arztes:</p> <p>Phase I RP2D: N=3</p> <p>Phase II Kohorte A: N=7</p> <p>Phase II Kohorte C: N=1</p> <p>c) Tod:</p> <p>Phase I RP2D: N=0</p> <p>Phase II Kohorte A: N=9</p> <p>Phase II Kohorte C: N=4</p> <p>i. Tod aufgrund von COVID-19</p> <p>Phase I RP2D: N=0</p> <p>Phase II Kohorte A: N=5</p> <p>Phase II Kohorte C: N=1</p> <p>d) Patientenentscheidung:</p> <p>Phase I RP2D: N=1</p> <p>Phase II Kohorte A: N=4</p> <p>Phase II Kohorte C: -</p> <p>e) Unerwünschte Ereignisse:</p> <p>Phase I RP2D: N=0</p> <p>Phase II Kohorte A: N=1</p> <p>Phase II Kohorte C: -</p> <p>i. Unerwünschte Ereignisse aufgrund von COVID-19</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Phase I RP2D: N=0 Phase II Kohorte A: N=0 Phase II Kohorte C: -</p> <p>Status der Studienteilnehmer zum Datenschnitt 16.03.2022:</p> <p><u>Teclistamab erhalten:</u> Phase I RP2D: N=40 Phase II Kohorte A: N=125 Phase II Kohorte C: N=40</p> <p><u>Noch unter Behandlung mit Teclistamab:</u> Phase I RP2D: N=17 Phase II Kohorte A: N=53 Phase II Kohorte C: N=17</p> <p><u>Abbruch der Behandlung mit Teclistamab:</u> Phase I RP2D: N=23 Phase II Kohorte A: N=72 Phase II Kohorte C: N=23</p> <p><u>Gründe für den Abbruch der Studienmedikation:</u></p> <p>a) Krankheitsprogression: Phase I RP2D: N=18 Phase II Kohorte A: N=43 Phase II Kohorte C: N=14</p> <p>b) Entscheidung des Arztes: Phase I RP2D: N=4 Phase II Kohorte A: N=7 Phase II Kohorte C: N=2</p> <p>c) Tod: Phase I RP2D: N=0 Phase II Kohorte A: N=15 Phase II Kohorte C: N=7</p> <p>i. Tod aufgrund von COVID-19 Phase I RP2D: N=0 Phase II Kohorte A: N=8 Phase II Kohorte C: N=2</p> <p>d) Patientenentscheidung: Phase I RP2D: N=1 Phase II Kohorte A: N=4 Phase II Kohorte C: -</p> <p>e) Unerwünschte Ereignisse:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Phase I RP2D: N=0</p> <p>Phase II Kohorte A: N=2</p> <p>Phase II Kohorte C: -</p> <p>i. Unerwünschte Ereignisse aufgrund von COVID-19</p> <p>Phase I RP2D: N=0</p> <p>Phase II Kohorte A: N=0</p> <p>Phase II Kohorte C: -</p> <p>f) Andere:</p> <p>Phase I RP2D: N=0</p> <p>Phase II Kohorte A: N=1</p> <p>Phase II Kohorte C: -</p>
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden /Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<p>Studienbeginn 16. Mai 2017</p> <p>Teil 1 Phase I (Dosisescalation) 08.06.2017 Einschluss erster Patient</p> <p>Teil 2 Phase I (Dosisescalation) 18.03.2017 Einschluss erster Patient</p> <p>Teil 3 Phase II Kohorte A 22.09.2020 Einschluss erster Patient</p> <p>Teil 3 Phase II Kohorte C 22.10.2020 Einschluss erster Patient</p> <p><u>Datenschnitte:</u></p> <p>07.09.2021 (primäre Analyse)</p> <p>09.11.2021 (Wirksamkeitsdatenschnitt)</p> <p>04.01.2022 (120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt)</p> <p>16.03.2022 (von der EMA im Rahmen der Zulassung angeforderter Datenschnitt)</p> <p>04.01.2023 (Datenschnitt für die Zulassung des zweiwöchentlichen Therapieregimes)</p> <p><u>Nachbeobachtung:</u></p> <p>Die Nachbeobachtungszeiten können der Tabelle 4-37 entnommen werden.</p> <p><u>Studienende</u></p> <p>Die Studie ist laufend (Rekrutierung ist beendet).</p>
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	Die Patientencharakteristika können dem Abschnitt 4.3.2.3.2.1.7 in Modul 4 entnommen werden.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Es handelt sich um eine einarmige Studie, daher fand keine Zuordnung zu verschiedenen Behandlungsgruppen statt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Das gesamte Analyse-Set enthält 177 Studienteilnehmer in der Phase I und 125 Studienteilnehmer in der Phase II, Kohorte A und 38 Studienteilnehmer in der Phase II, Kohorte C
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Die Ergebnisse können dem Abschnitt 4.3 in Modul 4 entnommen werden.
18	Zusätzliche Analysen	Nicht zutreffend.
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	Die Ergebnisse können dem Abschnitt 4.3 in Modul 4 entnommen werden.
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	<p>Pivotal RP2D</p> <p>Von den 165 Patienten, die Teclistamab erhielten, waren 77,8 % dreifach refraktär (Median: 5 vorherige Therapielinien). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,1 Monaten lag die ORR bei 63,0 %, wobei 65 Patienten (39,4 %) ein CR oder besser aufwiesen. Bei 44 Patienten wurde keine MRD festgestellt. Die MRD-Negativitätsrate bei Patienten mit CR oder besser lag bei 46 %. Die mediane DOR betrug 18,4 Monate (95 %-KI: 14,9; N.E.). Das mediane PFS betrug 11,3 Monate (95 %-KI: 8,8; 17,1). Die Rücklaufquoten für alle PRO-Erhebungen waren zu Baseline hoch (83 % bzw. 77 % für den EORTC QLQ-C30 und den EQ-5D-5L) und blieben bis Zyklus 12 hoch (≥ 76 %). Insgesamt verbesserte sich die Gesundheitsbezogene Lebensqualität, wie es sich in den Verbesserungen der Werte des Allgemeinen Gesundheitszustands (Zyklus 4 – 12), im verringerten Schmerz und in der gleichbleibenden physischen Funktion und Fatigue, sowie in bedeutsamen Verbesserungen in den EORTC QLQ-C30 Skalen (Zyklus 12) Allgemeiner Gesundheitszustand (49 %), physische Funktion (36 %), Schmerz (85 %) und Fatigue (87 %) zeigt. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung war für Übelkeit und Erbrechen (4,85 Monate) länger als für alle anderen Symptome (1,2 – 3,1 Monate), während die mediane Zeit bis zur Verschlechterung für alle Symptome zwischen 3,3 – 6,3 Monate lag.</p> <p>Zu den häufigen UE gehörten das CRS (bei 72,1 % der Patienten; Grad 3 bei 0,6 %; kein Grad 4), Neutropenie (bei 70,9 % der Patienten; 64,2 % von Grad 3 oder 4), Anämie (bei 52,1 % der Patienten; 37,0 % von Grad 3 oder 4) und Thrombozytopenie (bei 40,0 % der Patienten; 21,2 % von Grad 3 oder 4). Infektionen traten häufig auf (bei 76,4 % der Patienten; 44,8 % von Grad 3 oder 4). Neurotoxische Ereignisse traten bei 24 Patienten (14,5 %) auf, darunter das ICANS bei 5 Patienten (3,0 %; alle Grad 1 oder 2).</p> <p>Teclistamab führte bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die gegenüber einer Dreifach-Klassenbehandlung exponiert waren, zu einer hohen Rate an tiefem und dauerhaftem Ansprechen. Zytopenien und Infektionen traten häufig auf; toxische Wirkungen, die mit einer T-Zell-Reduktion in Einklang standen, waren meist von Grad 1 oder 2.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vorangehende Anti-BCMA-Therapie (Kohorte C)</p> <p>Bis zum 16. März 2022 erhielten 40 Patienten in Kohorte C Teclistamab (63 % männlich; medianes Alter 63,5 Jahre [Spanne: 32 – 82]; Median vorherige Therapielinien 6 [Spanne 3 – 14]). 34 Patienten (85 %) waren refraktär gegenüber der letzten Therapielinie; 27 Patienten (68 %) waren refraktär gegenüber einer Anti-BCMA Therapie. Von den 40 Patienten, die hinsichtlich der Wirksamkeit untersucht wurden, erhielten 29 Patienten (73 %) zuvor ein ADC und 15 Patienten (38 %) eine CAR-T Zelltherapie (4 Patienten erhielten ein ADC und eine CAR-T Zelltherapie). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,5 Monaten (Spanne: 0,7 – 14,4) betrug die ORR 52,5 % (95% KI: 36,1 – 68,5). Die ORR lag bei den ADC-exponierten Patienten bei 55,5 % und bei den CAR-T-exponierten Patienten bei 53 %. Ein Ansprechen trat meistens früh ein; 15 von 21 Patienten erreichten ein Ansprechen, das sich im Laufe der Zeit vertiefte. Die mediane Zeit (Spanne) bis zum ersten und besten Ansprechen betrug 1,2 Monate (0,2 – 4,9) bzw. 2,9 Monate (1,1 – 9,5). Die mediane DOR wurde nicht erreicht.</p> <p>Die Rücklaufquoten für die PRO-Erhebungen waren hoch (98 % für den EORTC QLQ-C30 und den EQ-5D-5L und 100 % für dem PGI-S) und blieben bis Zyklus 12 hoch (88 %). Insgesamt verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität, was sich durch Verbesserungen der Werte des Allgemeinen Gesundheitszustands (Zyklen 6 – 10), geringere Schmerz- und Fatigue-Symptome (Zyklen 4 – 12), deutliche Verbesserungen in den EORTC QLQ-C30-Skalen (Zyklus 12) in den Bereichen Allgemeiner Gesundheitszustand (71 %), körperliche Funktion (43 %), Schmerzen (86 %) und Fatigue (100 %) zeigt. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung war für die physische Funktionsfähigkeit und Fatigue-Symptome (4,86 bzw. 3,98 Monate) im Vergleich zu allen anderen Symptomen (1,22 – 3,06 Monate) länger, während die mediane Zeit bis zur Verschlechterung für alle Symptome zwischen 3,06 und 10,35 Monaten lag.</p> <p>Das Sicherheitsprofil war mit dem vergleichbar, dass bei BMCA-behandlungsnaiven Patienten beobachtet wurde, ohne dass neue Sicherheitssignale identifiziert wurden. Infektionen traten bei 26 Patienten (65 %; 30 % von Grad 3 oder 4) auf. Die häufigsten UE (n=26) waren CRS (65 %; alle von Grad 1 oder 2; mit einer medianen [Spanne] Zeit bis zum Auftreten CRS von 2 Tagen [2 – 6], und einer Dauer von 2 Tagen [1 – 4]), Neutropenie (68 %; 63 % von Grad 3 oder 4), Thrombozytopenie (45 %; 30 % von Grad 3 oder 4), Anämie (50 %; 35 % von Grad 3 oder 4) und Lymphopenie (45 %; 43 % von Grad 3 oder 4). Bei einem Patienten trat eine ICANS von Grad 3 auf, das sich durch unterstützende Maßnahmen zurückbildete; der Patient wird weiterhin behandelt. Kein Patient entwickelte Anti-Teclistamab-Antikörper. Die BCMA-Expression zu Beginn der Behandlung war vergleichbar mit derjenigen, die bei BCMA-naiven Patienten beobachtet wurde.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die wiederholte BCMA-gerichtete Behandlung mit Teclistamab in Kombination nach Behandlung mit einem ADC oder CAR-T Zelltherapie führte zu einer vielversprechenden Ansprechrate. Das Ansprechen auf Teclistamab erfolgte früh und verstärkte sich im Laufe der Zeit, wobei die Ansprechraten zwischen den Patienten, die zuvor mit einem ADC und/oder CAR-T behandelt wurden vergleichbar waren. Ein gut verträgliches Sicherheitsprofil wurde sowohl bei Patienten, die zuvor mit einer Anti-BCMA Therapie behandelt wurden, als auch bei BCMA-naiven Patienten beobachtet.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Keine Angabe
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV).

a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al., 2004)

Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate); AIDS: erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immunity Deficiency Syndrome); ALT: Alanin-Aminotransferase; APRIL: proliferationsinduzierende Liganden (A Proliferation-Inducing Ligand); ASCO: American Society of Clinical Oncology; AST: Aspartat-Aminotransferase; BAFF: B-Zell-Aktivierungsfaktor (B-Cell Activating Factor); BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); bzw.: beziehungsweise; ca.: circa; CAR-T: Chimärer Antigen-Rezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells); CBR: Rate des klinischen Benefits (Clinical Benefit Rate); CD: Cluster of Differentiation; CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); dl: Deziliter; d. h.: das heißt; DLT: Dosierungslimitierende Toxizität; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensions 5 Levels; EQ-5D-5L VAS: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels Visual Analogue Scale; et al.: und andere (et alii); etc.: et cetera; FISH: Fluoreszenz-insitu-Hybridisierung (Fluorescence in situ Hybridisation); FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); g: Gramm; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor); GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor); h: Stunde; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immunschwäche Virus (Human Immunodeficiency Virus); i.v.: intravenös; ICANS: Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell Associated Neurotoxic Syndrome); Ig: pathologische Immunglobuline; IgG-4 PAA: humanisierte Immunglobulin-4-Prolin, Alanin, Alanin; IMiD: Immunmodulator (Immunomodulatory imide Drug); IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee); IRR: infusionsbedingte Reaktion (Infusion-Related Reaction); kD: Carfilzomib + Dexamethason; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; MABEL: minimal zu erwartende biologische Wirkung (Minimal Anticipated Biological Effect Level); mCRM: Methode der kontinuierlichen Neubewertung (modified Continual Reassessment Method); MCT: Schwellenwert für die bedeutsame Veränderung (Meaningful Change Threshold); MDRD: Änderung der Ernährung bei Nierenerkrankungen (Modification of Diet in Renal Disease); mg: Milligramm; MGUS: Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz; ml: Milliliter; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed effect Model Repeat Measurement); MR: geringes Ansprechen (Minor Response); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); MRU: Nutzung medizinischer Ressource (Medical Resource Utilization); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; N0M0: ohne Lymphknotenbefall, ohne Metastasen (Node 0, Metastasis 0); NK: Natürliche Killerzellen; OMT: Osteopathic

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Manipulative Treatment; ORR: Gesamtansprechrage (Overall Response Rate); p.o.: per os; PD-1: Programmed death-1; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PI: Proteasom-inhibitor; PK: Pharmakokinetik; POEMS: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen; PP: Per Protokoll; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PRO: patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes); Q2W: zweiwöchentliches Dosierungsschema; Q4W: vierwöchentliches Dosierungsschema; QW: wöchentliches Dosierungsschema; RNA: Ribonukleinsäure (RiboNucleic Acid); RP2D: empfohlene Phase II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose); s.c.: subkutan; sBCMA: lösliches BCMA-Protein; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SET: Safety Evaluation Team; SMM: Smoldering Multiple Myeloma; TIA: transitorische ischämische Attacke; TNF-R: Tumornekrosefaktor-Rezeptor; TRAF: TNF-R-assoziiierter Faktor; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); vs.: versus; z. B.: zum Beispiel; ZNS: zentrales Nervensystem; β-hCG: β-humanes Choriongonadotropin</p>

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

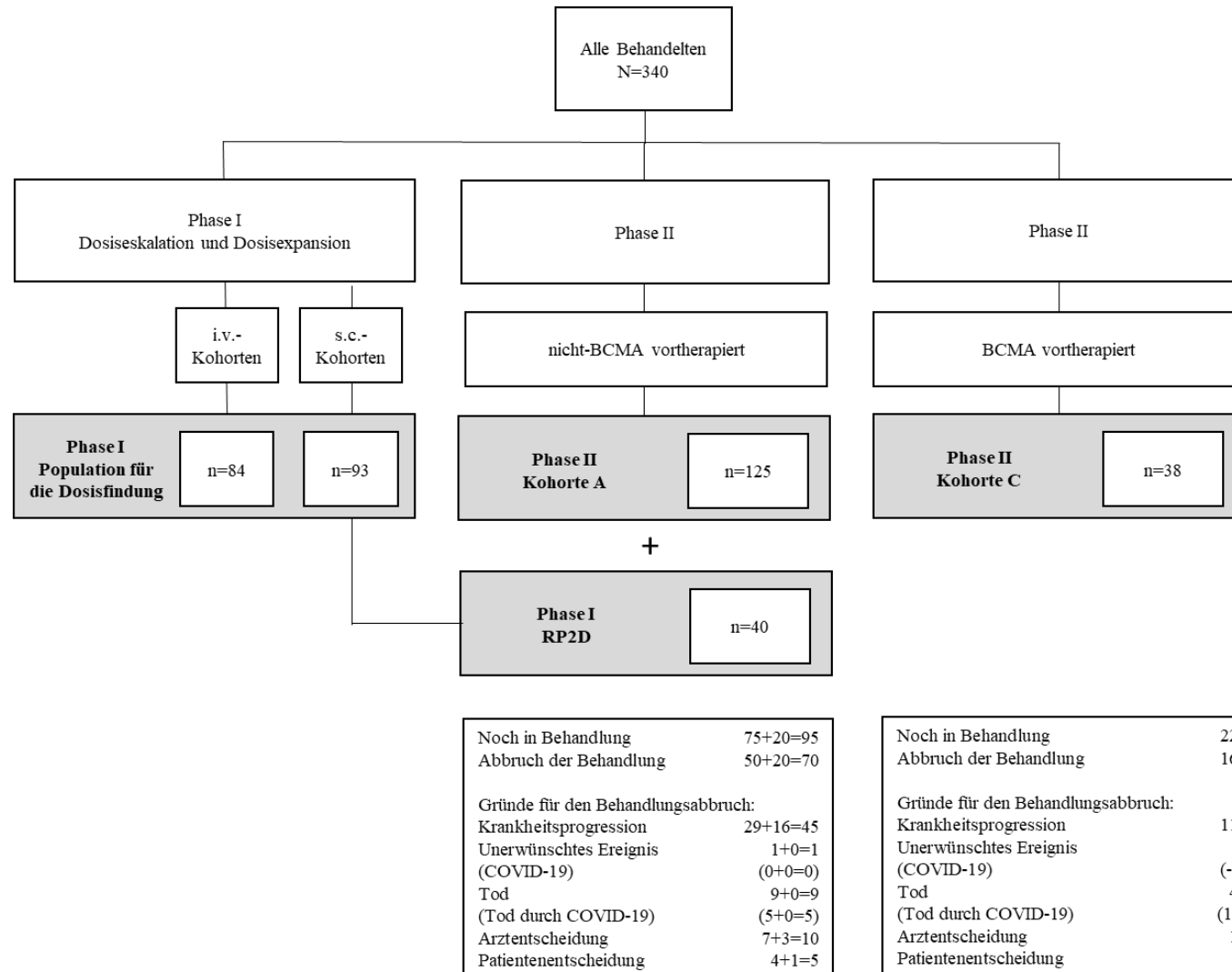


Abbildung 4-341 (Anhang): Flussdiagramm zum Patientenfluss der Studie MajesTEC-1 (primärer Datenschnitt: 07.09.2021)

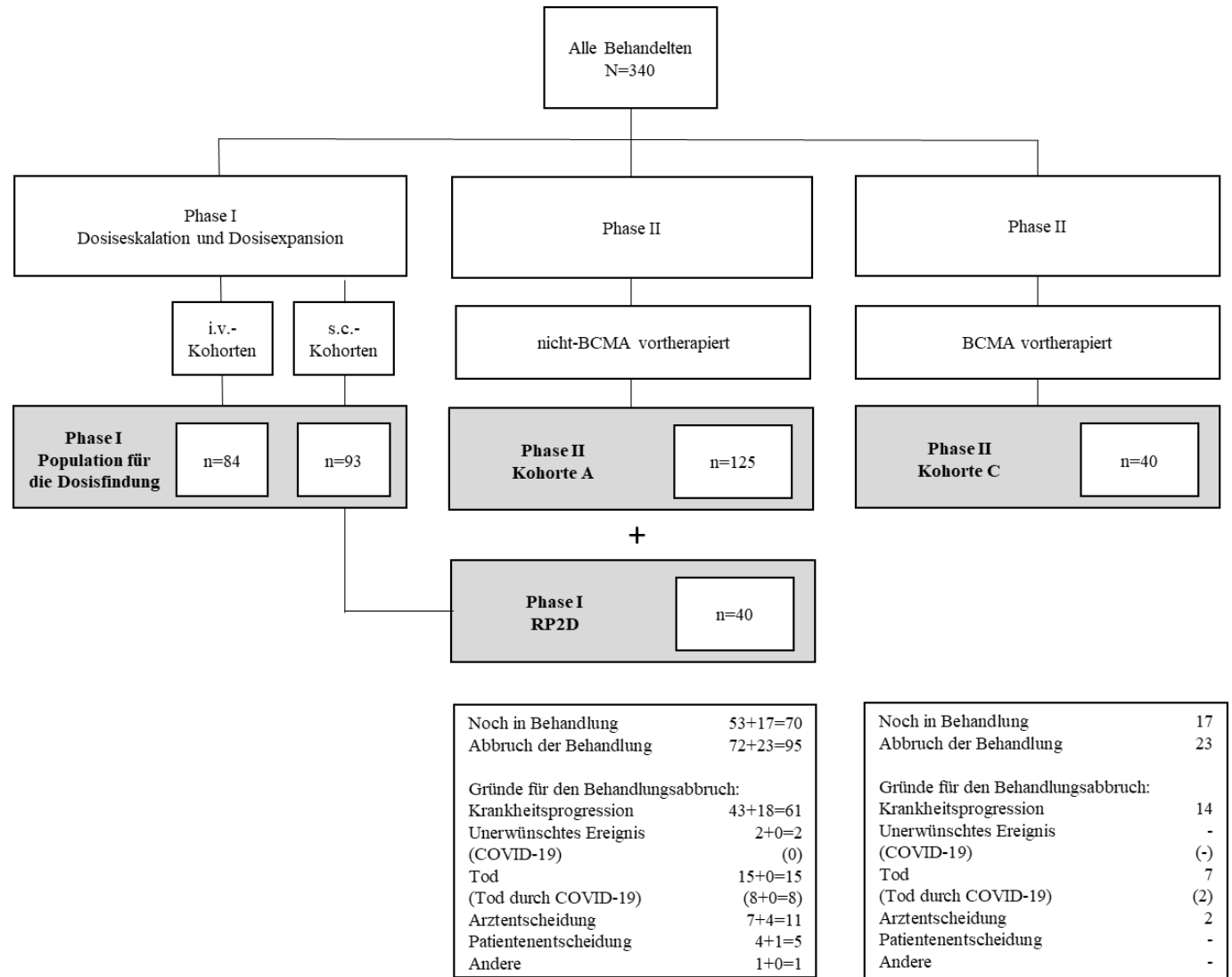


Abbildung 4-342 (Anhang): Flussdiagramm zum Patientenfluss der Studie MajesTEC-1 (nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt: 16.03.2022)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-203 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MajesTEC-1

Studie: MajesTEC-1 (64007957MMY1001)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (Amendment 15) 64007957MMY1001 (5)	A
Statistischer Analyseplan (Amendment 2) 64007957MMY1001 (84)	B
Studienbericht 64007957MMY1001 nutzenbewertungsrelevanter Datenschnitt 16.03.2022) (80)	C
Studienregistereinträge <ul style="list-style-type: none"> • Clinicaltrials.gov: NCT04557098 • EU-CTR: 2016-002122-36 • WHO ICTRP: 2016-002122-36 und NCT04557098 	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

Bei der Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie MajesTEC-1 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II-Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren werden nicht identifiziert.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren werden nicht identifiziert

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Daten zum *Gesamtüberleben* werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt *Gesamtüberleben* von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Gesamtüberleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer jeweils der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* sowie der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Gesamtüberleben* somit adäquat umgesetzt.**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Gesamtüberleben* vorgenommen.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Bewertung der Krankheitsprogression erfolgt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) basierend auf den IMWG-Kriterien, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann die Erhebung des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben* als vollständig verblindet angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer jeweils der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* sowie der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* vorgenommen.

Endpunkt: Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C
Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) basierend auf den IMWG-Kriterien, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Ansprechen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer jeweils der Kohorte *RP2D nicht-BCMA* vortherapiert sowie der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Ansprechen* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Ansprechen* vorgenommen.

Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) basierend auf den IMWG-Kriterien, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer jeweils der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* sowie der Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* vorgenommen.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) basierend auf den IMWG-Kriterien, wodurch der Endpunkterheber als verblindet anzusehen ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* wird in der Population mit bewertbaren Ansprechen PR oder besser (\geq PR) ausgewertet. Da der Unterschied zwischen der ITT-Population und der Population mit bewertbarem Ansprechen mehr als 5 % beträgt, ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* vorgenommen.

Endpunkt: Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Start einer nachfolgenden Myelomtherapie wird durch den behandelnden Arzt aufgrund einer Krankheitsprogression des Studienteilnehmers eingeleitet. Der Endpunkterheber ist nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer jeweils der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vorththerapiert* sowie der Kohorte *RP2D BCMA vorththerapiert* umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Die Einleitung einer nachfolgenden Myelomtherapie erfolgt nach einer dokumentierten Krankheitsprogression primär auf Grundlage patientenindividueller Entscheidungsgründe. Da sich die Patientenrelevanz des Endpunktes insbesondere aus dem Ende eines therapiefreien Intervalls ergibt, ist die Dokumentation der Gründe einzelner patientenindividueller Entscheidungen von nachrangiger Relevanz.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* vorgenommen.

Endpunkt: MRD-Negativität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Auswertung der erhobenen Daten zum Endpunkt MRD Negativitätsrate erfolgt in einem Labor, sodass der Endpunkterheber als verblindet erachtet werden kann.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer jeweils der Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* sowie der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* vorgenommen.

Endpunkt: EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EQ-5D-5L vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

In der Studie MajesTEC-1 werden patientenberichtete Instrumente gemäß Studienprotokoll ausschließlich in der Phase II der Studie erhoben. Alle Studienteilnehmer, die in der Phase II der Studie in die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* und in die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* eingeschlossen werden, gehen in die Analyse ein. Es wird demnach für die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Für die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* ist kein Zuschnitt erforderlich, da in dieser Kohorte keine Studienteilnehmer

der Phase I enthalten sind. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EQ-5D VAS* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die in der Studie MajesTEC-1 erhobenen patientenberichteten Endpunkte sind im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Post hoc definierte Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensurierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *EQ-5D VAS* vorgenommen.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQC30 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

In der Studie MajesTEC-1 werden patientenberichtete Instrumente gemäß Studienprotokoll ausschließlich in der Phase II der Studie erhoben. Alle Studienteilnehmer, die in der Phase II der Studie in die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* und in die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* eingeschlossen werden, gehen in die Analyse ein. Es wird demnach für die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Für die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* ist kein Zuschnitt erforderlich, da in dieser Kohorte keine Studienteilnehmer der Phase I enthalten sind. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die in der Studie MajesTEC-1 erhobenen patientenberichteten Endpunkte sind im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Post hoc definierte Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen* vorgenommen.

Endpunkt: PGI-S**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument PGI-S vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

In der Studie MajesTEC-1 wurde patientenberichtete Instrumente gemäß Studienprotokoll ausschließlich in der Phase II der Studie erhoben. Alle Patienten, die in der Phase II der Studie in die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* und in die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* eingeschlossen werden, gehen in die Analyse ein. Es wird demnach für die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Für die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* ist kein Zuschnitt erforderlich, da in dieser Kohorte keine Studienteilnehmer der Phase I enthalten sind. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PGI-S* adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die in der Studie MajesTEC-1 erhobenen patientenberichteten Endpunkte sind im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Post hoc definierte Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensurierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *PGI-S* vorgenommen.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQC30 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

In der Studie MajesTEC-1 werden patientenberichtete Instrumente gemäß Studienprotokoll ausschließlich in der Phase II der Studie erhoben. Alle Studienteilnehmer, die in der Phase II der Studie in die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* und in die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* eingeschlossen werden, gehen in die Analyse ein. Es wird demnach für die Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* ein Zuschnitt der Studienpopulation gebildet, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Für die Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* ist kein Zuschnitt erforderlich, da in dieser Kohorte keine Studienteilnehmer der Phase I enthalten sind. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die in der Studie MajesTEC-1 erhobenen patientenberichteten Endpunkte sind im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Post hoc definierte Analysen wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informierten Zensurierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen* vorgenommen.

Endpunkt: Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Erhebung der Daten zur Verträglichkeit erfolgt nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Anschließend erfolgt eine Codierung dieser nach MedDRA.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Unerwünschte Ereignisse (UE) werden innerhalb der Sicherheitspopulation ausgewertet, die der ITT-Population entspricht und die sämtliche Studienteilnehmer jeweils der RP2D der

Kohorte *RP2D nicht-BCMA vortherapiert* sowie der Kohorte *RP2D BCMA vortherapiert* umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *UE* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es werden zudem keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie MajesTEC-1 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen* vorgenommen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

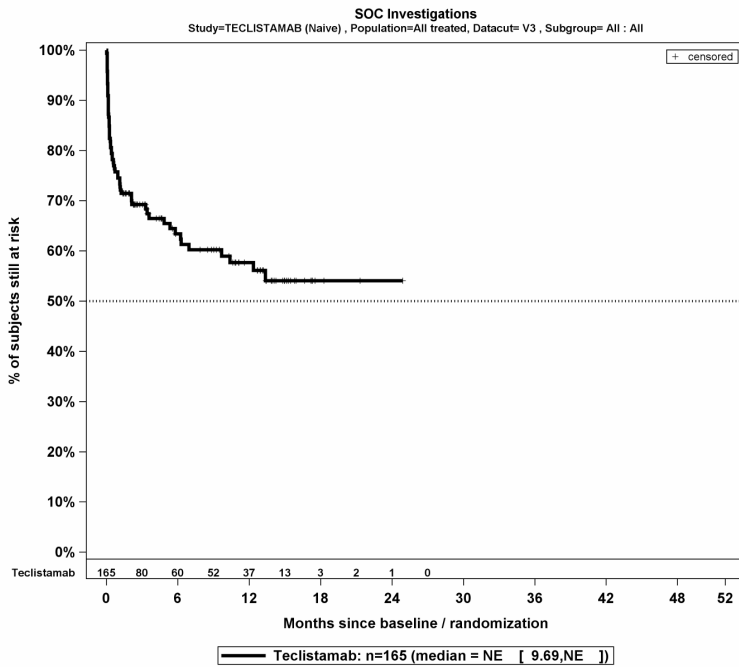
Anhang 4-G: Kaplan-Meier-Kurven der SOC und PT der Studie MajesTEC-1

In diesem Anhang 4-G werden alle Kaplan-Meier-Kurven der Hauptkategorien der primären SOC und der zugehörigen PT gemäß MedDRA für die Studie MajesTEC-1 für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt präsentiert.

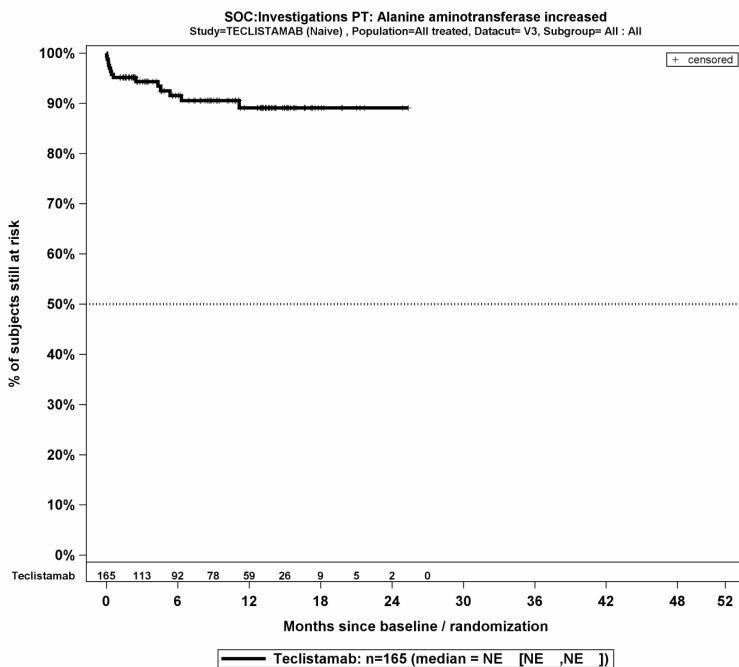
Kohorte RP2D nicht-BCMA vortherapiert

Gesamt UE (unabhängig vom Schweregrad)

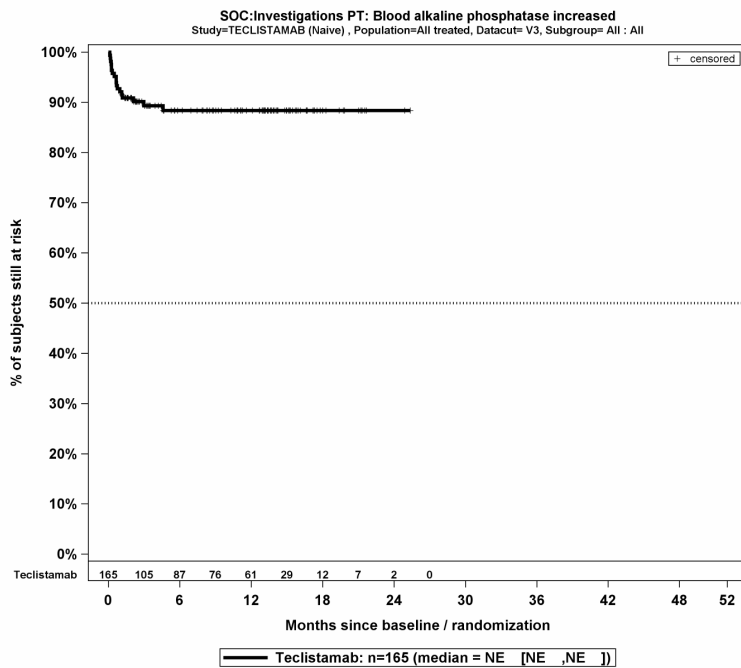
SOC: Investigations (TEAE any adverse events), All, All



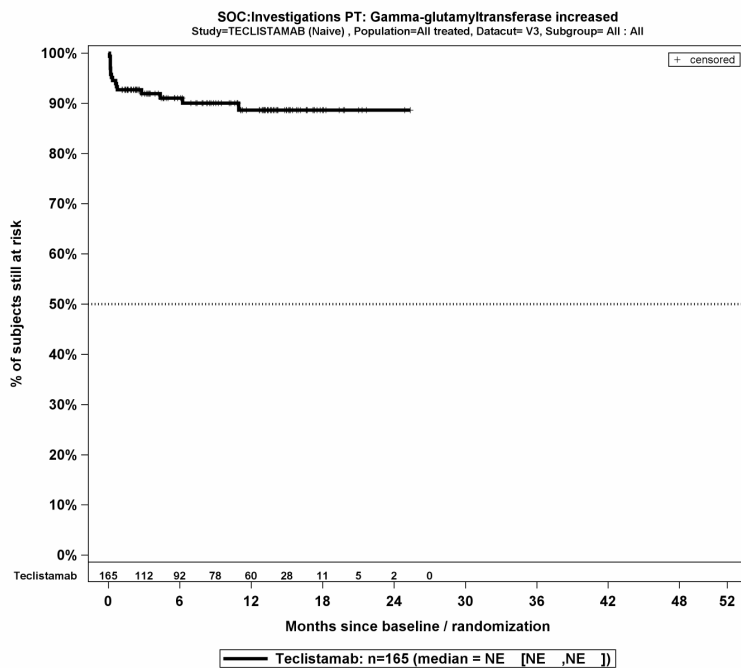
SOC: Investigations – PT: Alanine aminotransferase increased (TEAE any adverse events), All, All



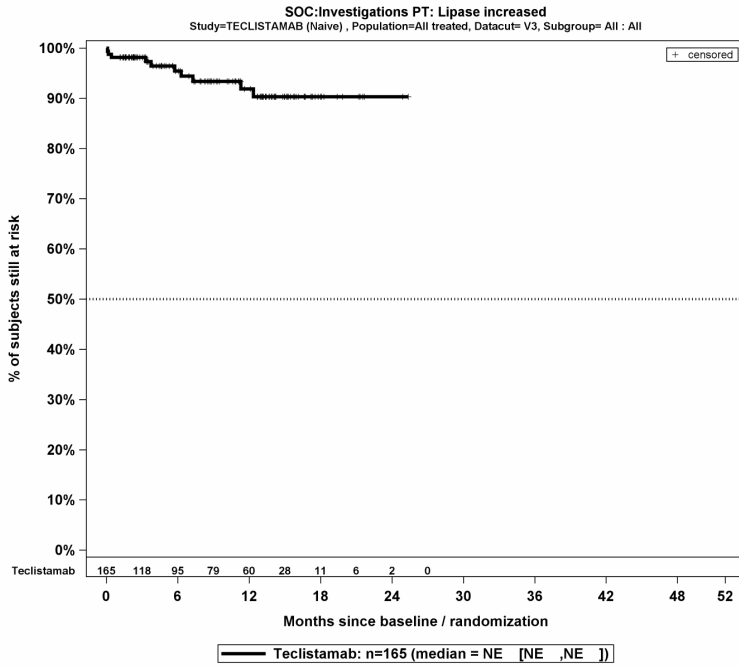
SOC: Investigations – PT: Blood alkaline phosphatase increased (TEAE any adverse events), All, All



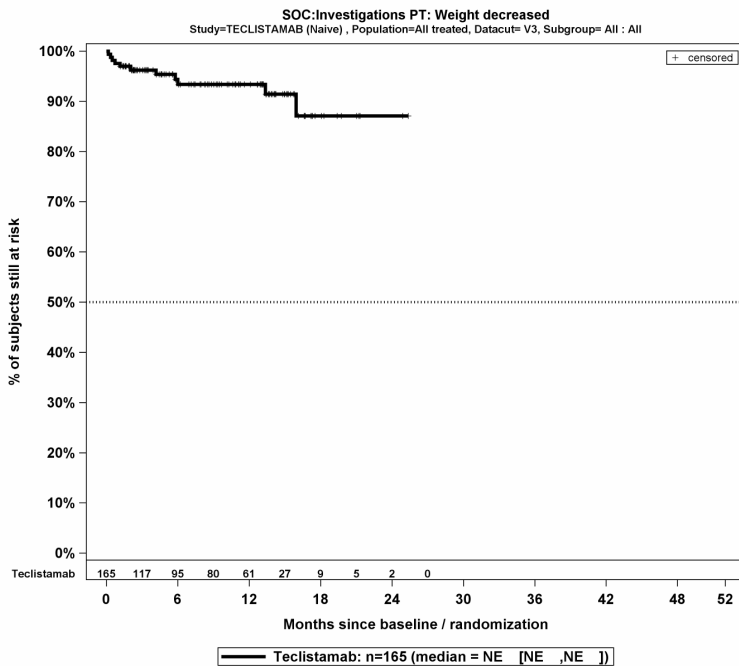
SOC: Investigations – PT: Gamma-glutamyltransferase increased (TEAE any adverse events), All, All



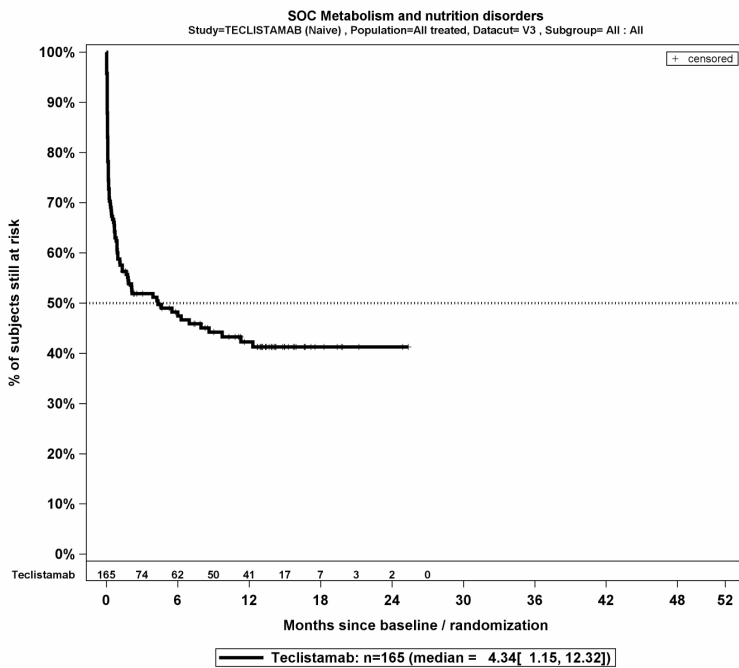
SOC: Investigations – PT: Lipase increased (TEAE any adverse events), All, All



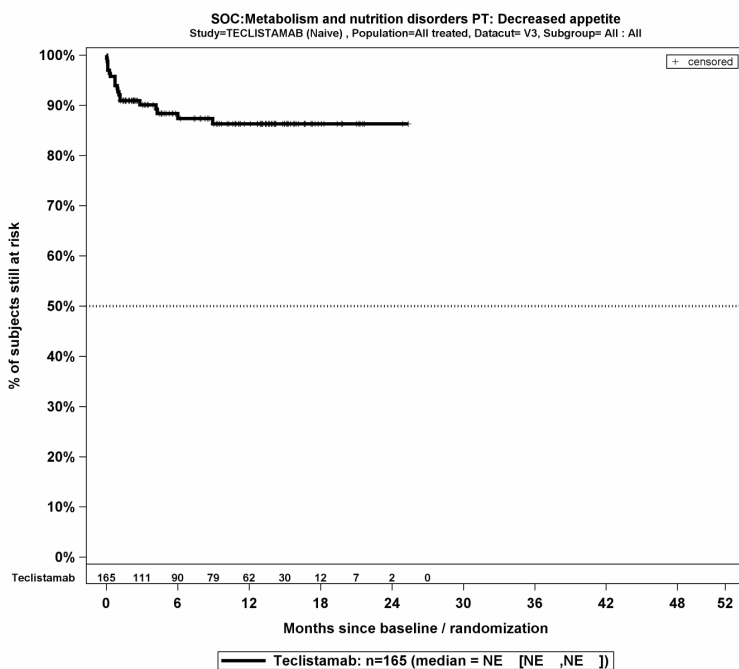
SOC: Investigations – PT: Weight decreased (TEAE any adverse events), All, All



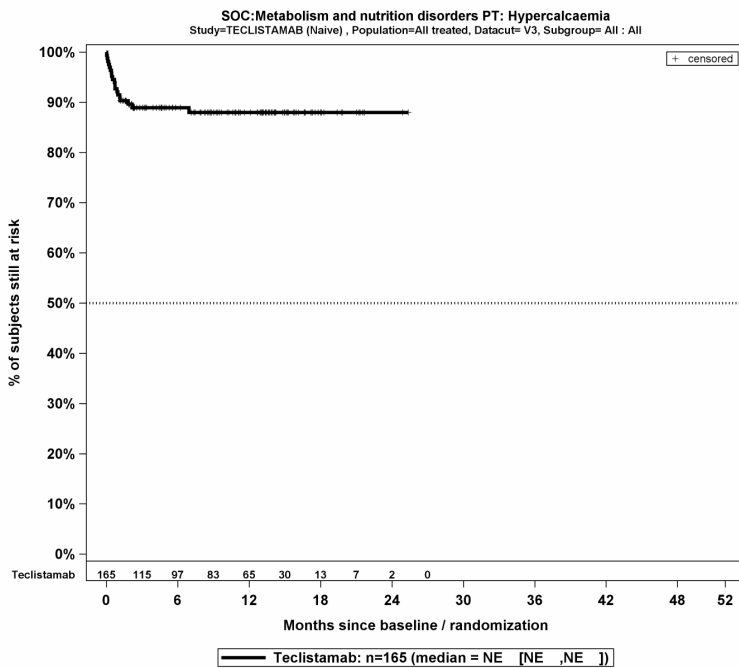
SOC: Metabolism and nutrition disorders (TEAE any adverse events), All, All



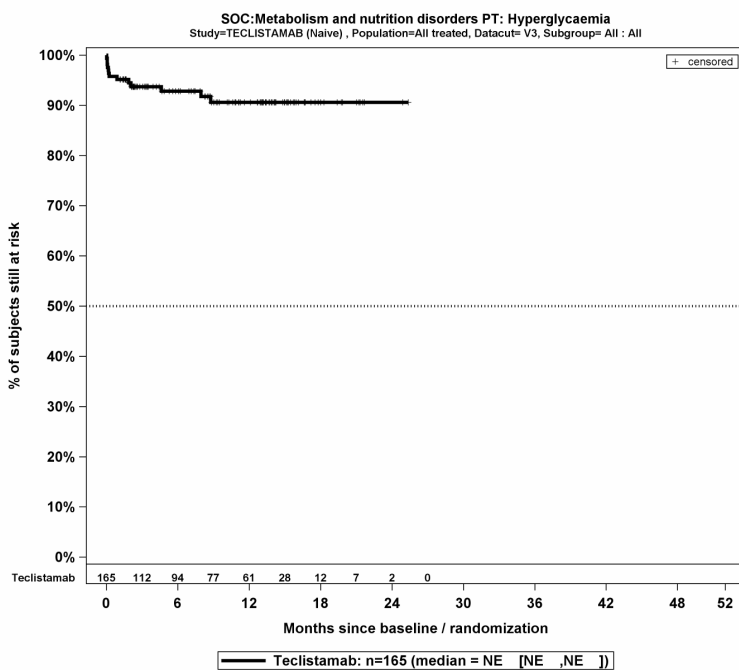
SOC: Metabolism and nutrition disorders – PT: Decreased appetite (TEAE any adverse events), All, All



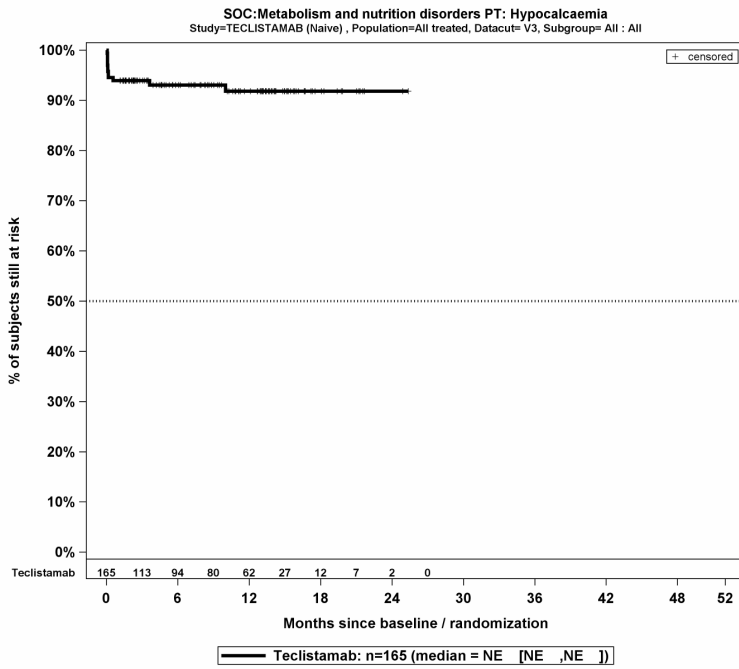
SOC: Metabolism and nutrition disorders – PT: Hypercalcaemia (TEAE any adverse events), All, All



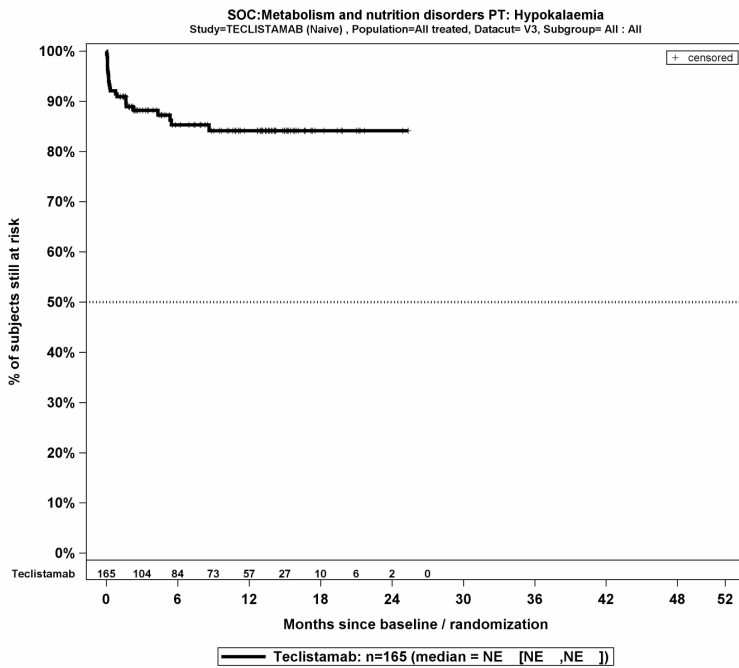
SOC: Metabolism and nutrition disorders – PT: Hyperglycaemia (TEAE any adverse events), All, All



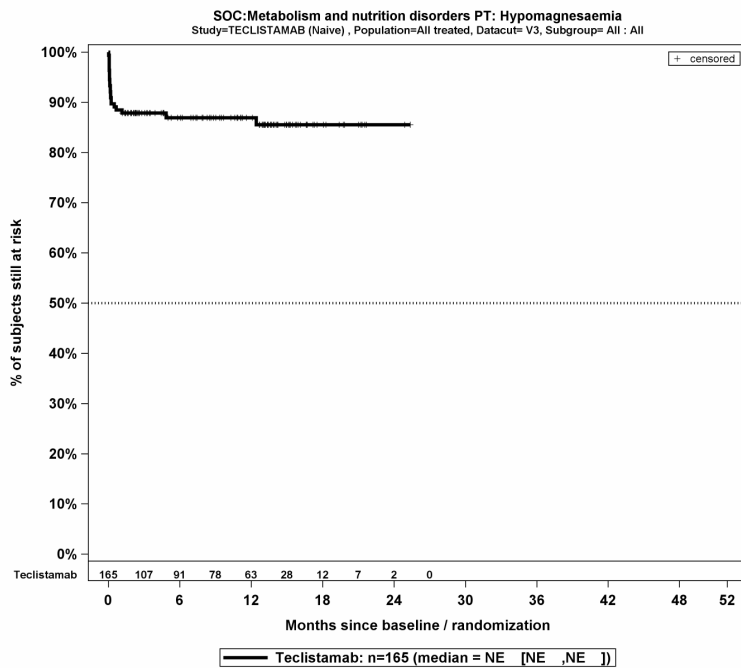
SOC: Metabolism and nutrition disorders – PT: Hypocalcaemia (TEAE any adverse events), All, All



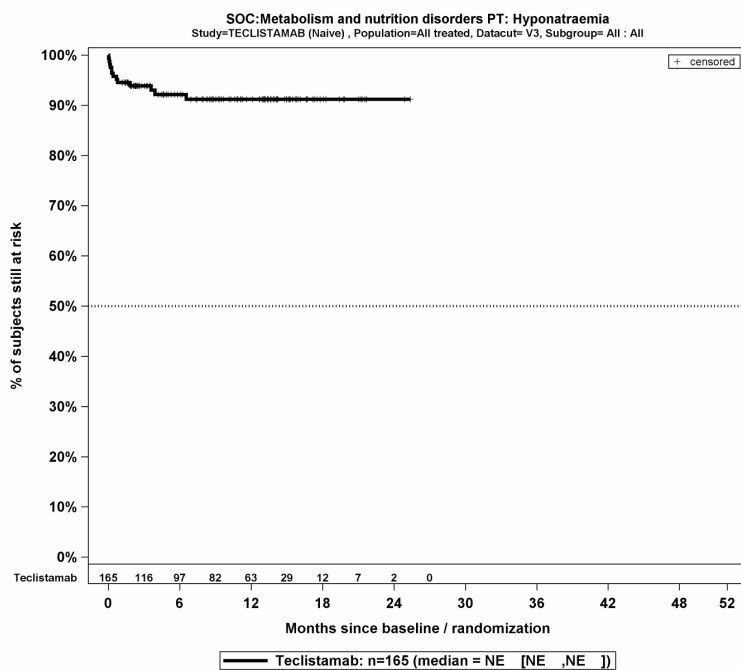
SOC: Metabolism and nutrition disorders – PT: Hypokalaemia (TEAE any adverse events), All, All



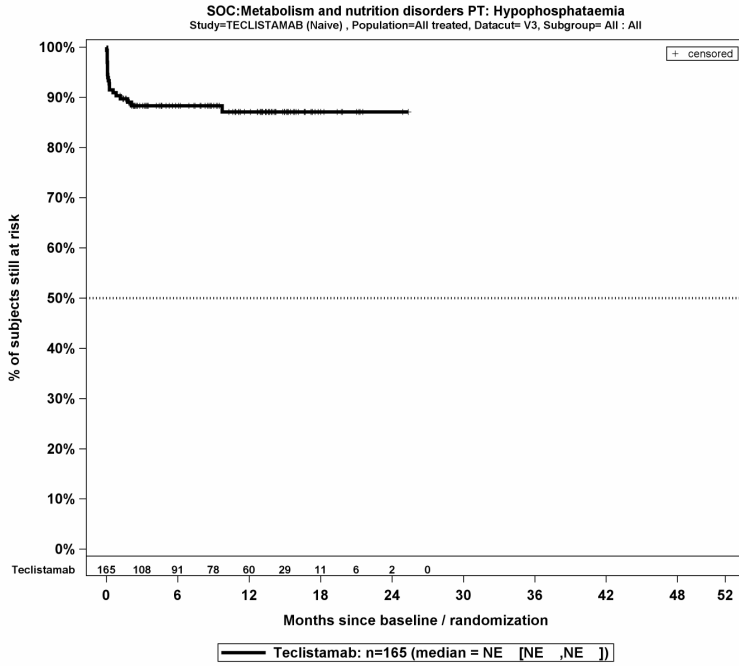
SOC: Metabolism and nutrition disorders – PT: Hypomagnesaemia (TEAE any adverse events), All, All



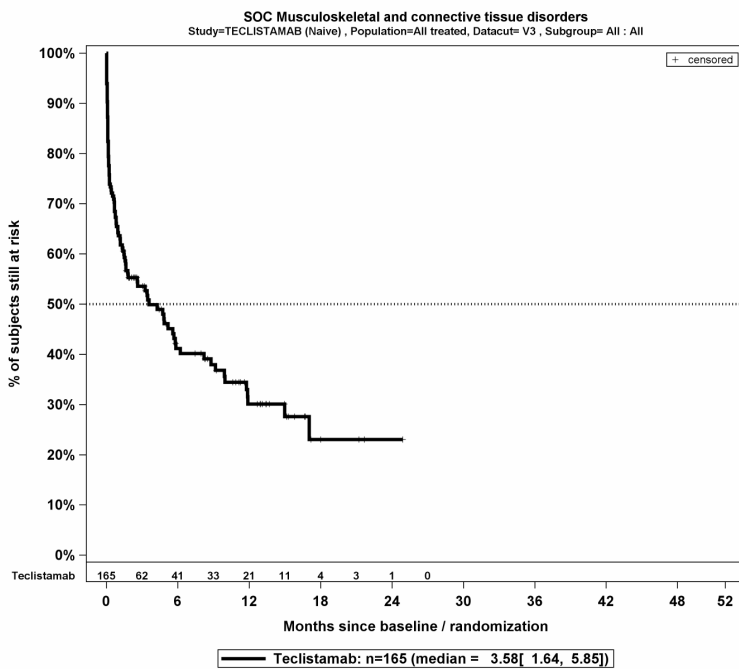
SOC: Metabolism and nutrition disorders – PT: Hyponatraemia (TEAE any adverse events), All, All



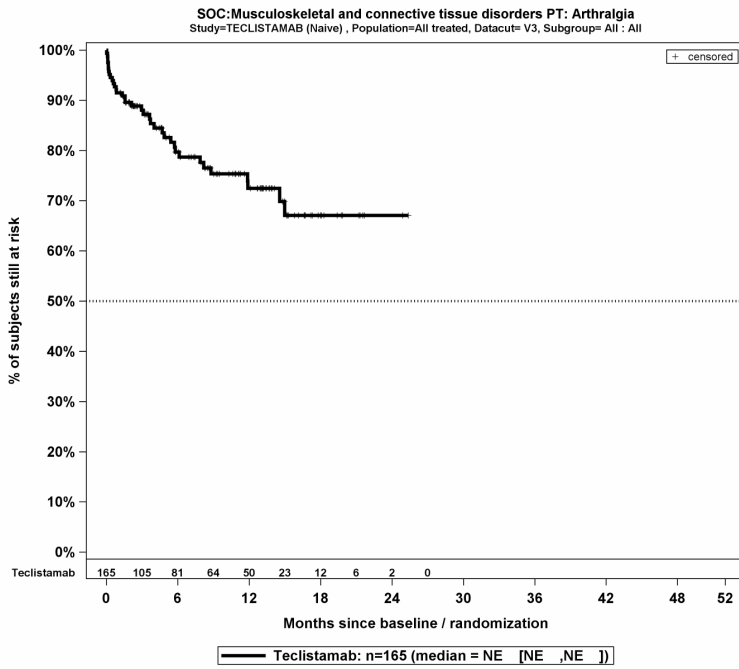
SOC: Metabolism and nutrition disorders – PT: Hypophosphataemia (TEAE any adverse events), All, All



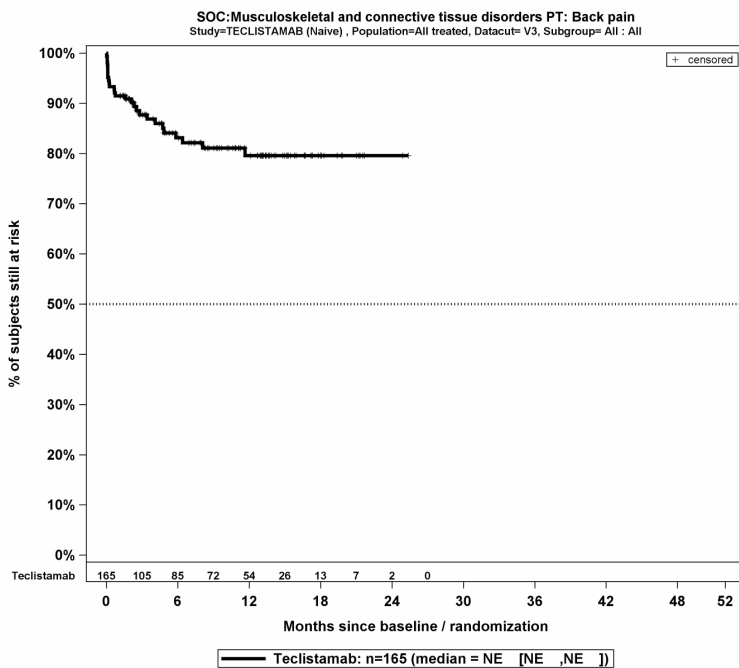
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders (TEAE any adverse events), All, All



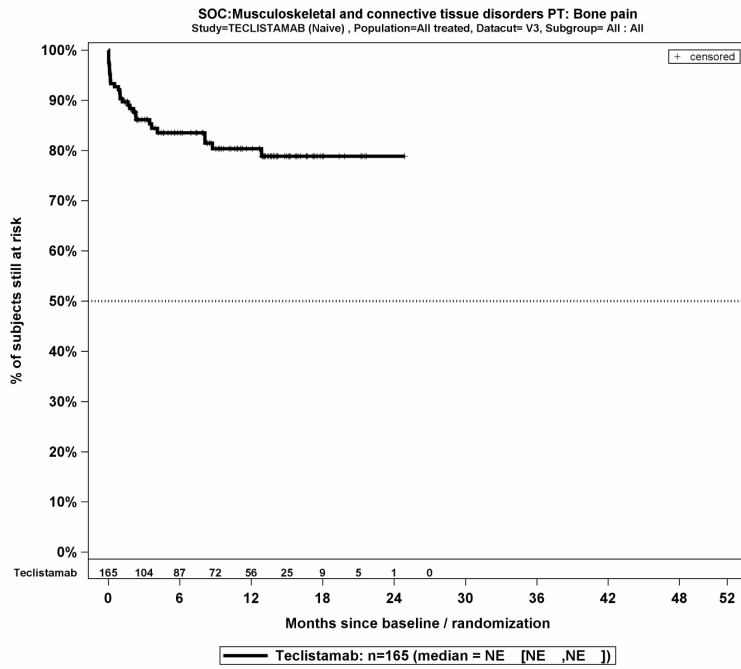
SOC: Muskuloskeletale und Bindegewebskrankheiten – PT: Arthralgie (TEAE any adverse events), All, All



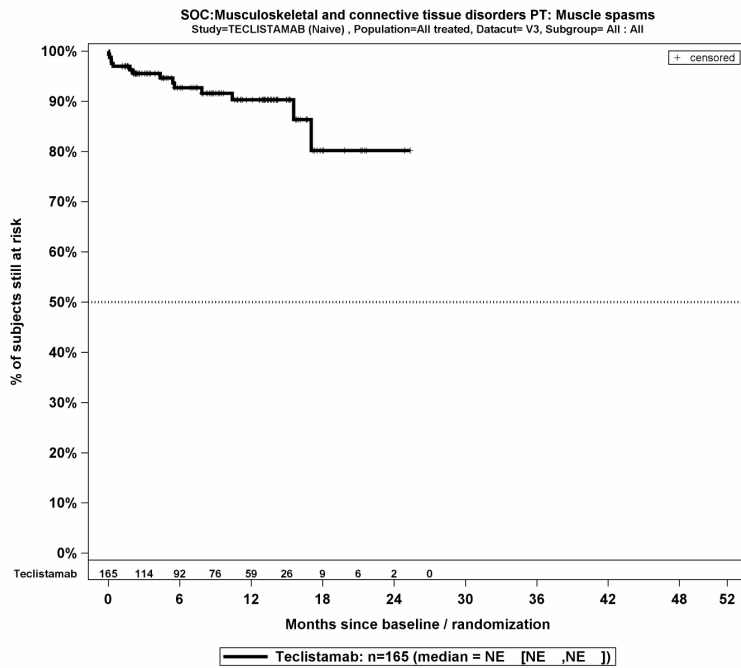
SOC: Muskuloskeletale und Bindegewebskrankheiten – PT: Rückenschmerz (TEAE any adverse events), All, All



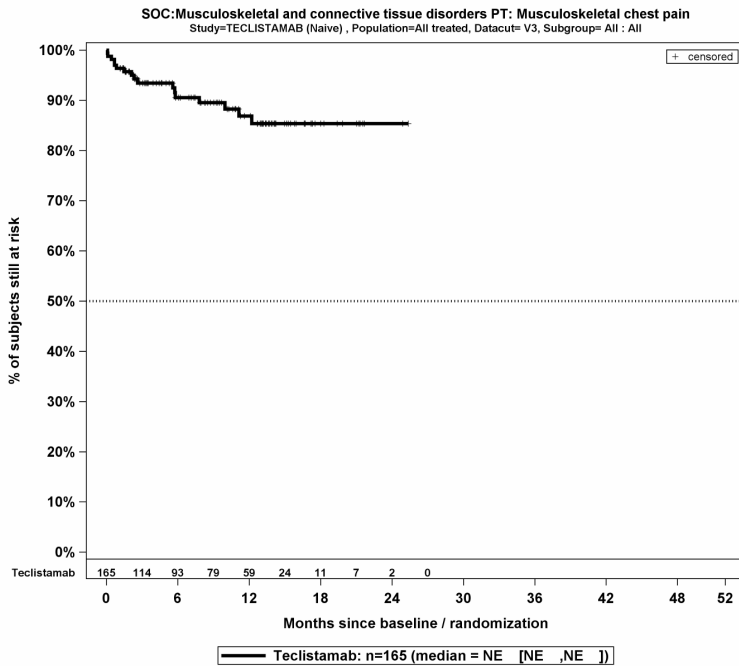
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders – PT: Bone pain (TEAE any adverse events), All, All



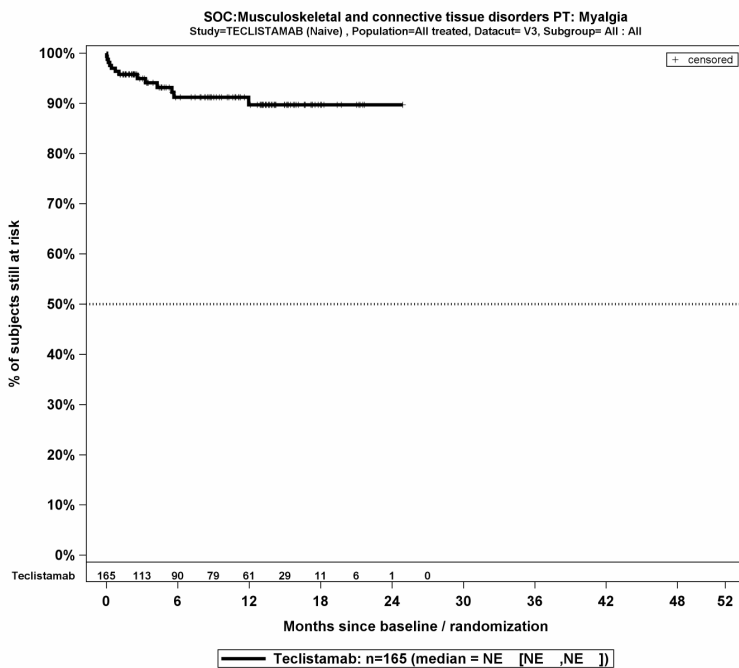
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders – PT: Muscle spasms (TEAE any adverse events), All, All



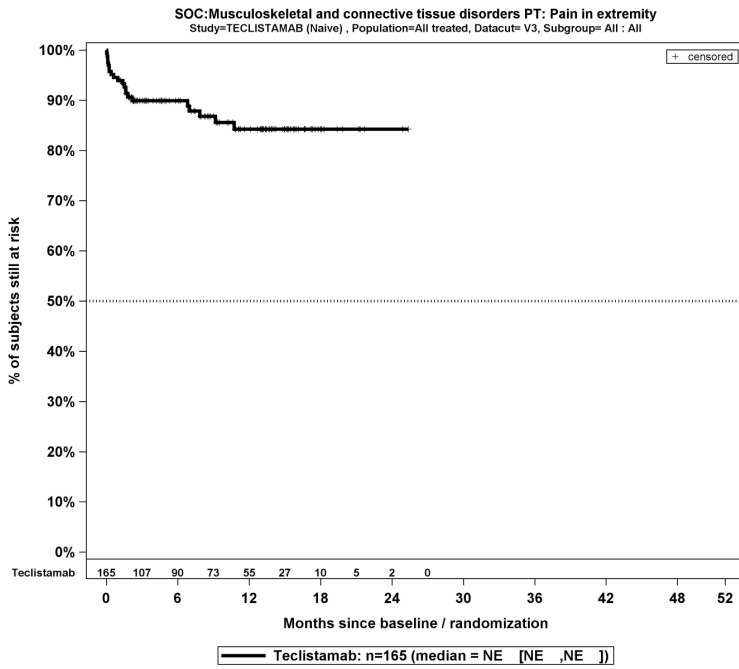
SOC: Muskuloskeletal and connective tissue disorders – PT: Muskuloskeletal chest pain (TEAE any adverse events), All, All



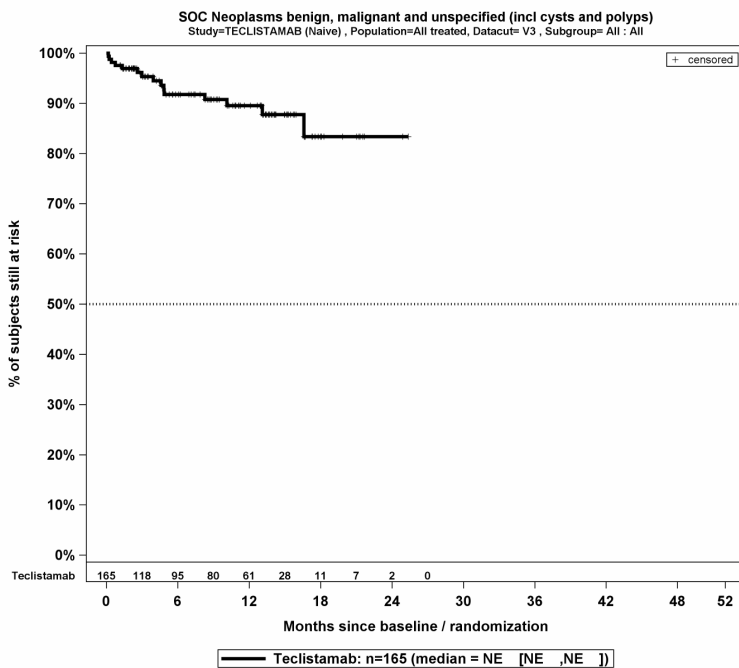
SOC: Muskuloskeletal and connective tissue disorders – PT: Myalgia (TEAE any adverse events), All, All



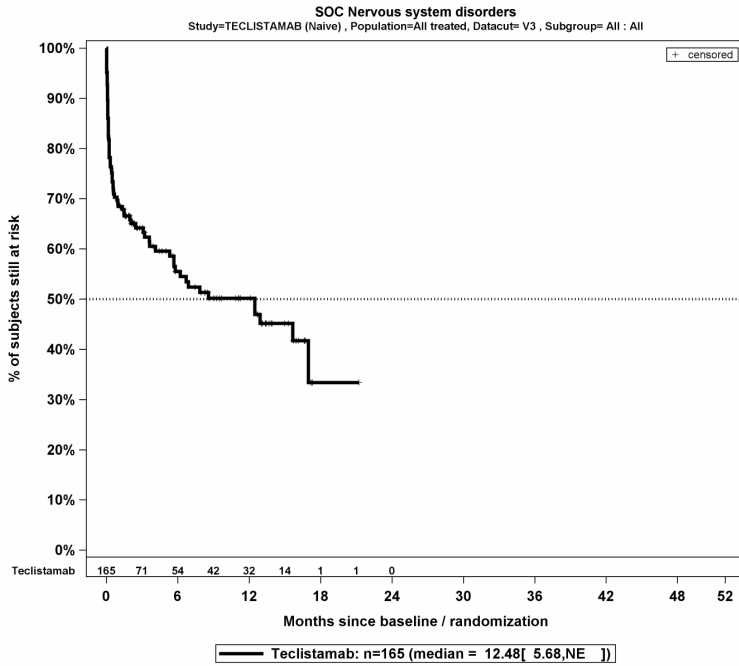
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders – PT: Pain in extremity (TEAE any adverse events), All, All



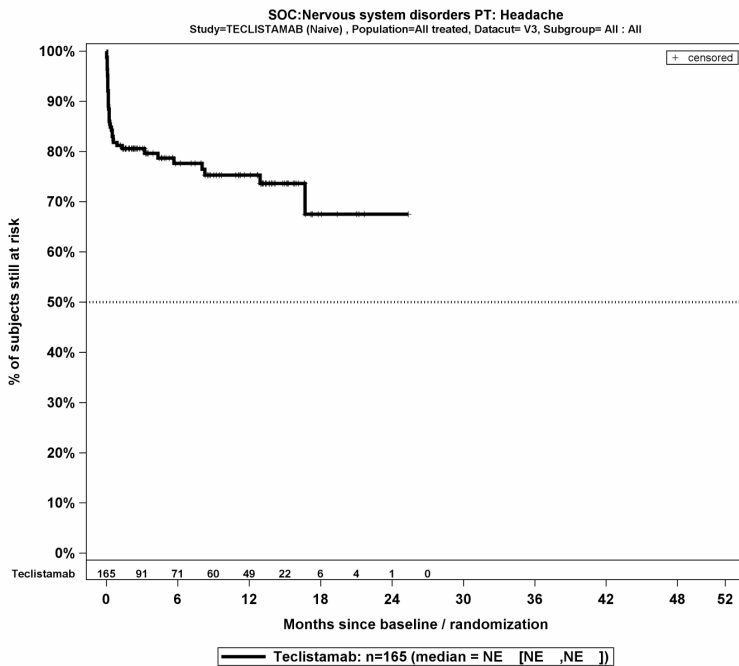
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (TEAE any adverse events), All, All



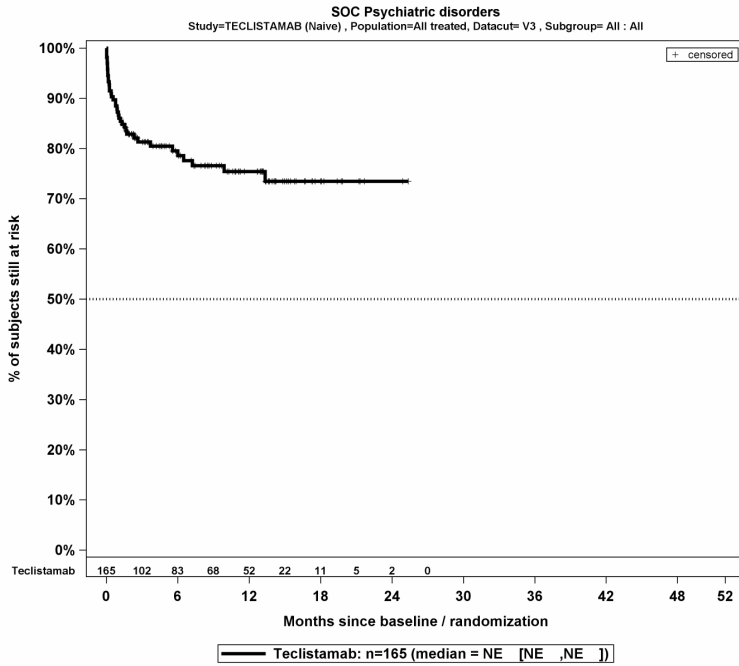
SOC: Nervous system disorders (TEAE any adverse events), All, All



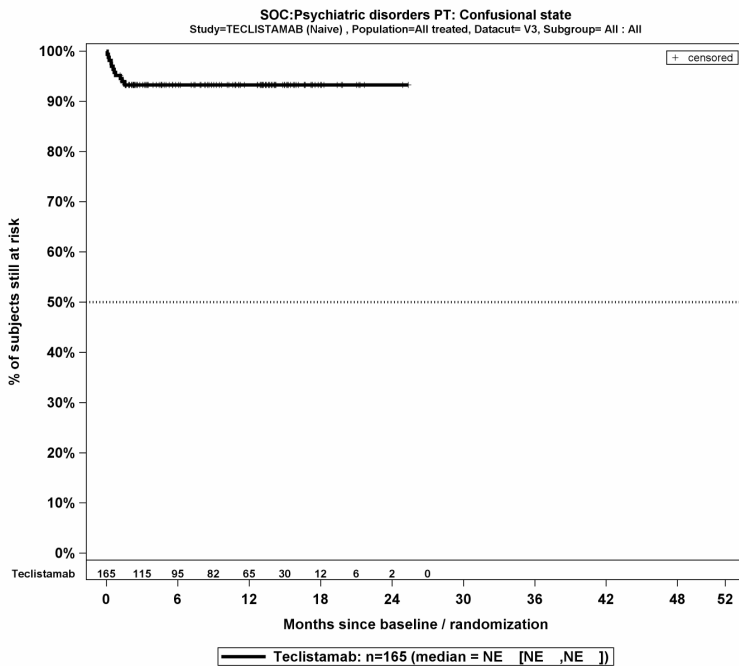
SOC: Nervous system disorders – PT: Headache (TEAE any adverse events), All, All



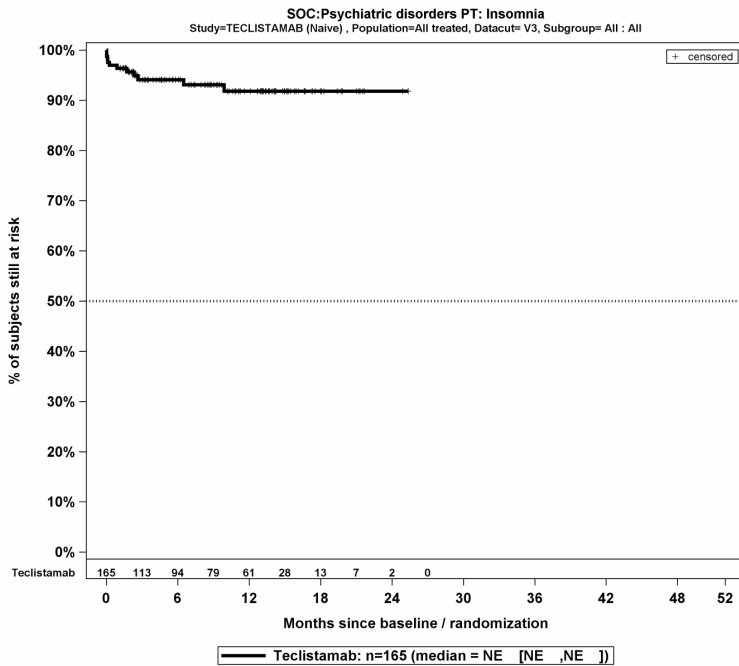
SOC: Psychiatric disorders (TEAE any adverse events), All, All



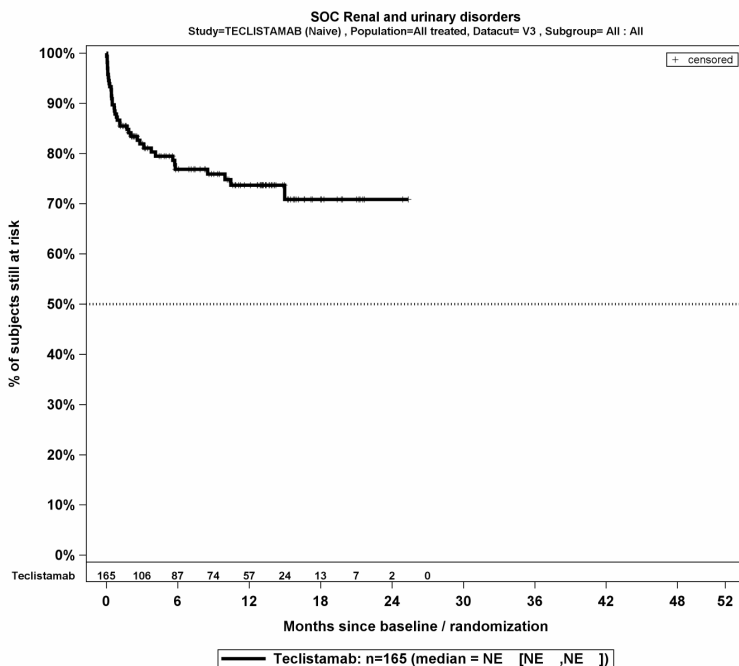
SOC: Psychiatric disorders – PT: Confusional state (TEAE any adverse events), All, All



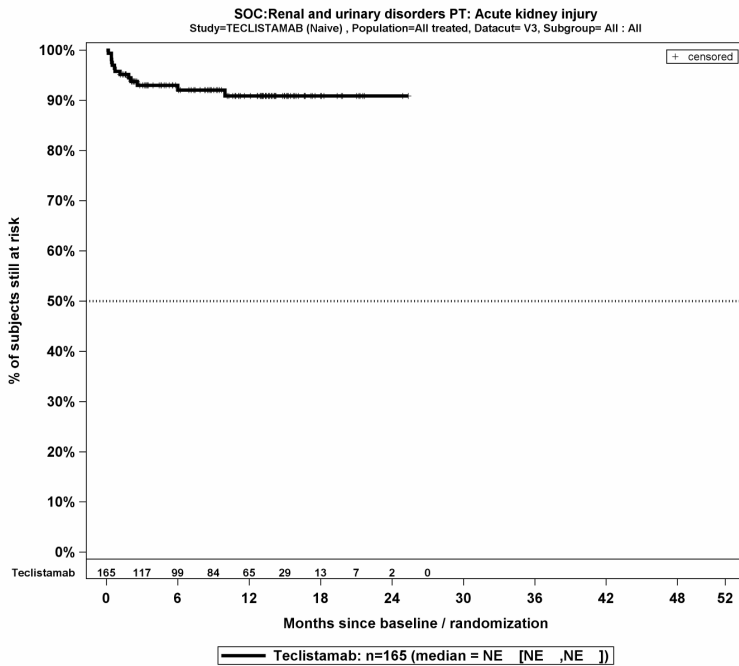
SOC: Psychiatric disorders – PT: Insomnia (TEAE any adverse events), All, All



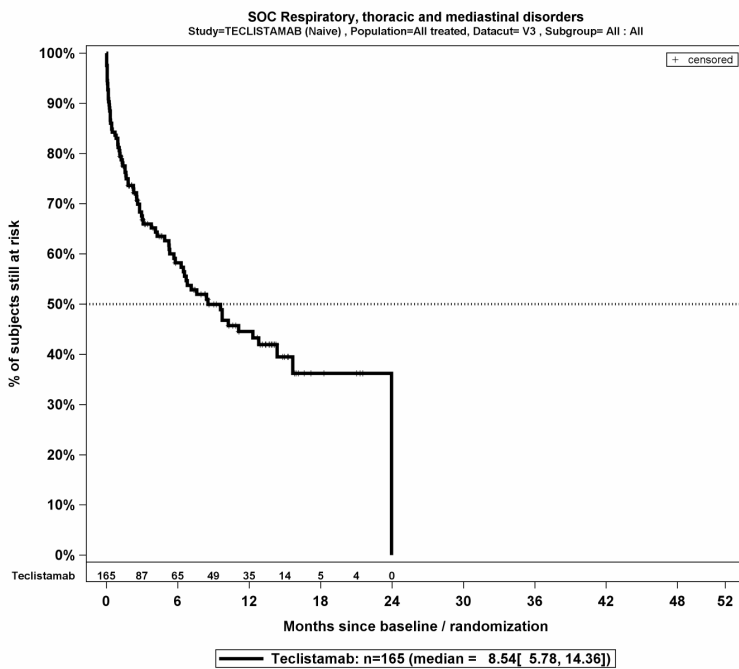
SOC: Renal and urinary disorders (TEAE any adverse events), All, All



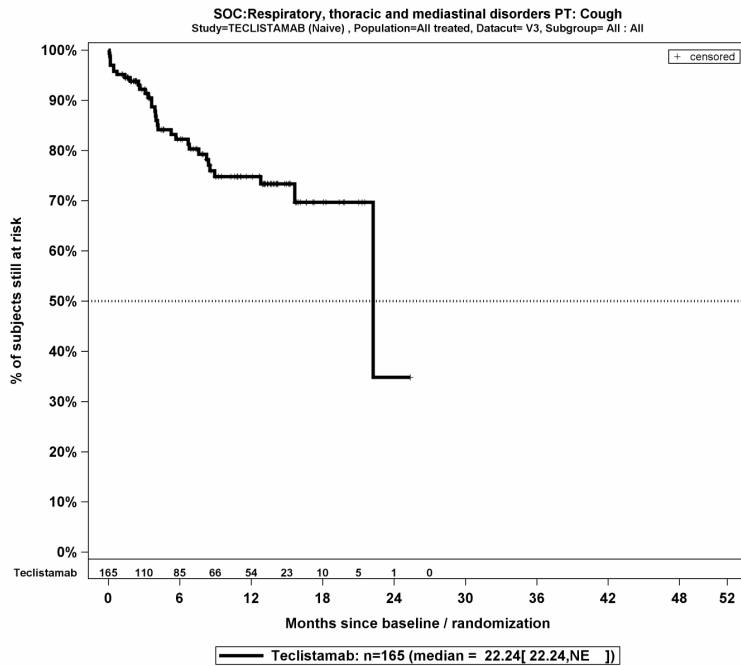
SOC: Renal and urinary disorders – PT: Acute kidney injury (TEAE any adverse events), All, All



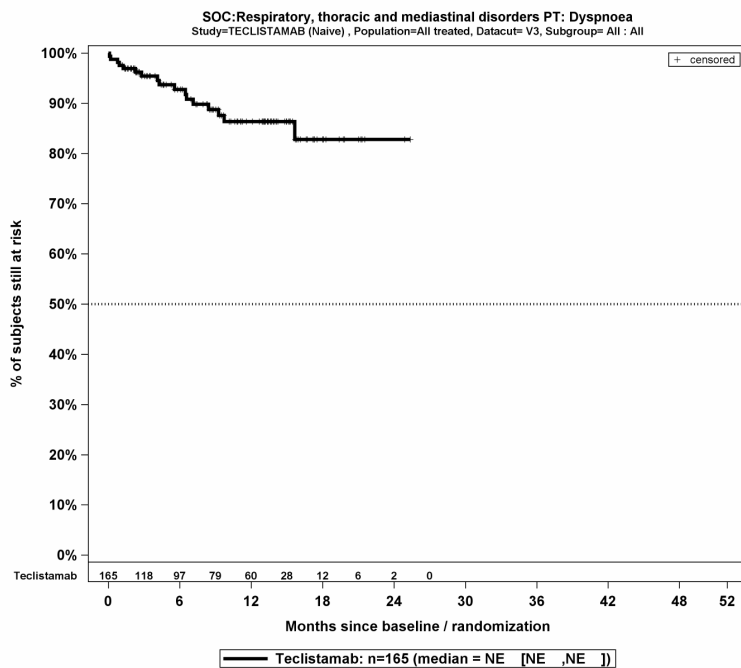
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (TEAE any adverse events), All, All



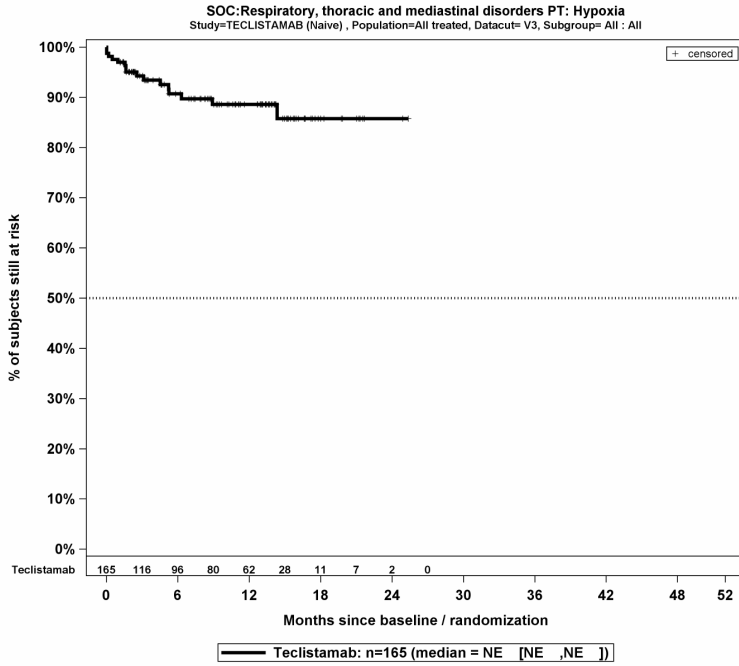
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders – PT: Cough (TEAE any adverse events), All, All



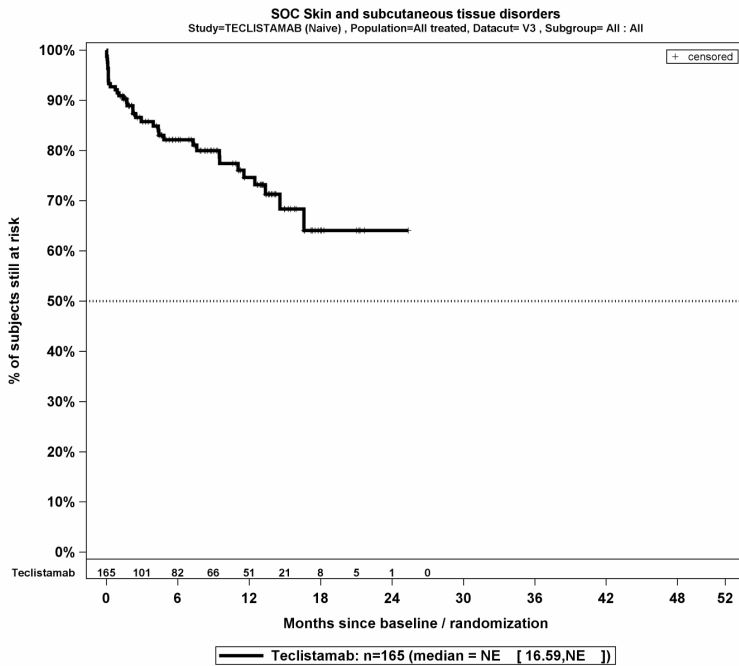
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders – PT: Dyspnoea (TEAE any adverse events), All, All



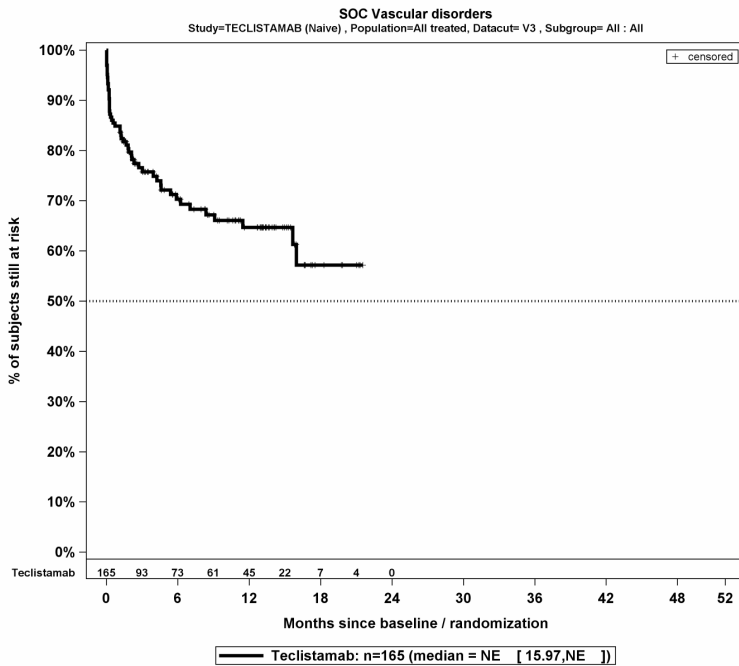
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders – PT: Hypoxia (TEAE any adverse events), All, All



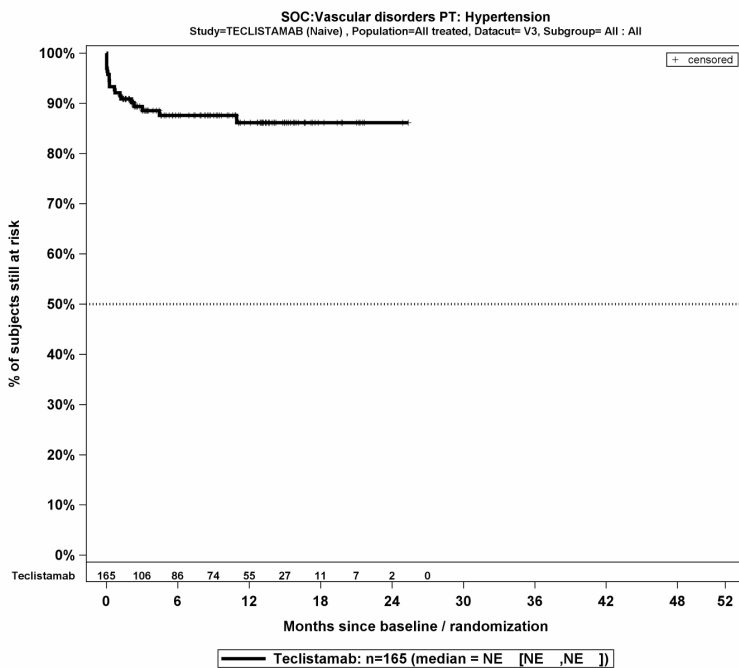
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders (TEAE any adverse events), All, All



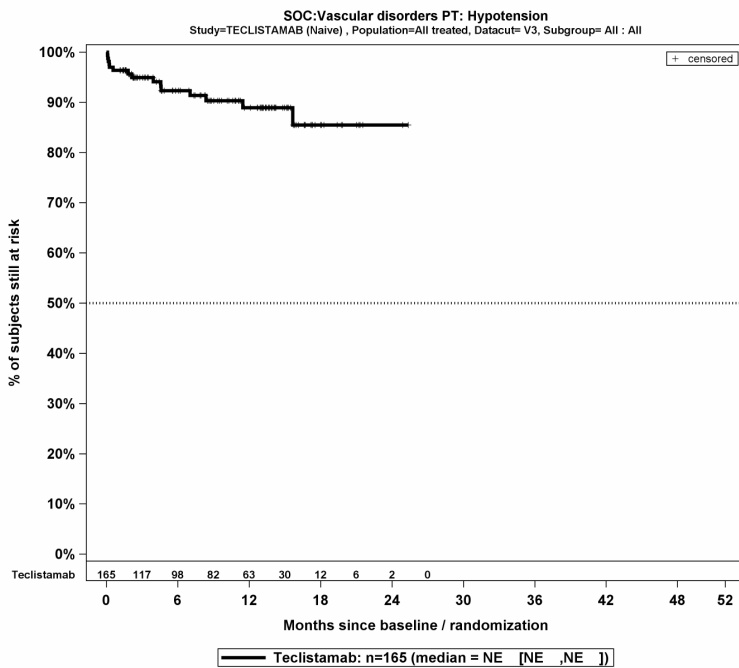
SOC: Vascular disorders (TEAE any adverse events), All, All



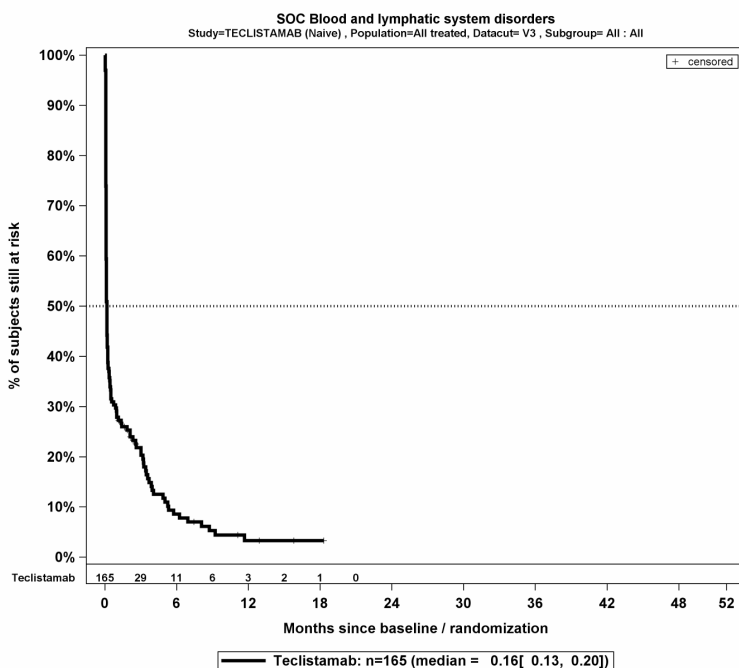
SOC: Vascular disorders – PT: Hypertension (TEAE any adverse events), All, All



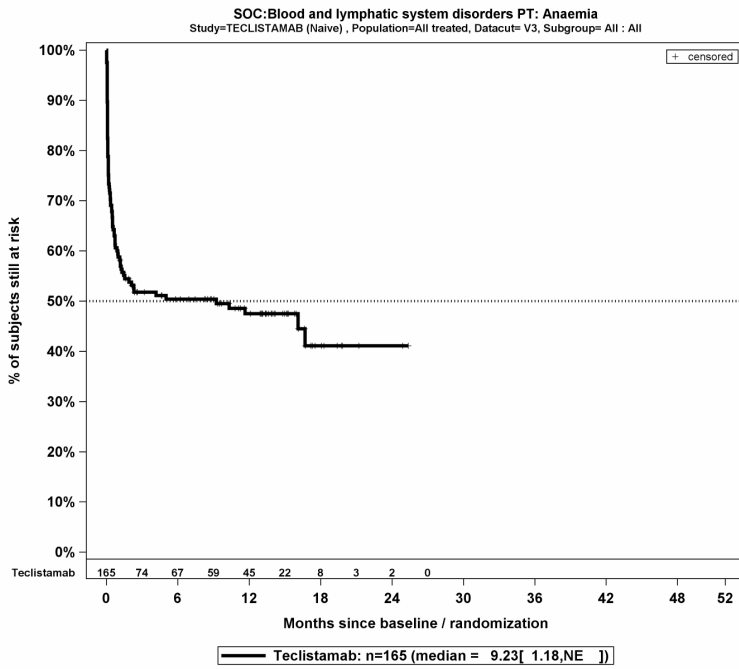
SOC: Vascular disorders – PT: Hypotension (TEAE any adverse events), All, All



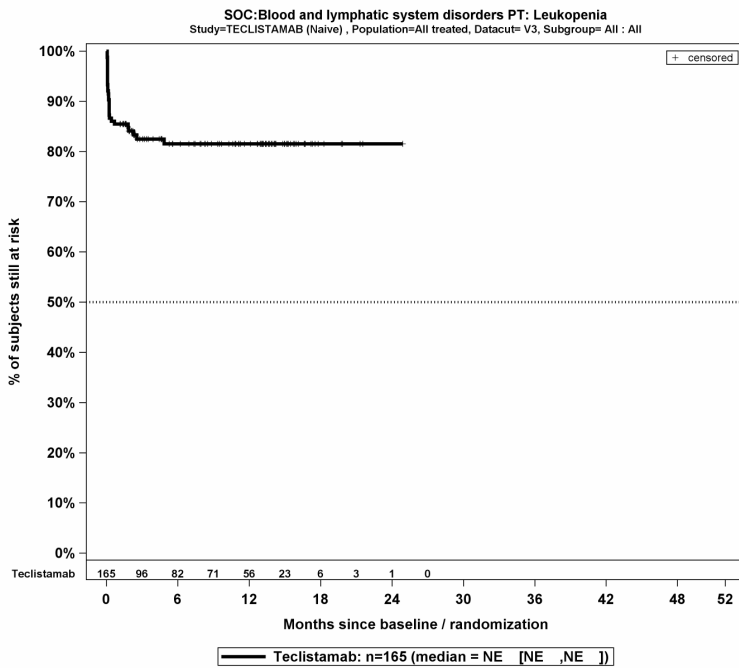
SOC: Blood and lymphatic system disorders (TEAE any adverse events), All, All



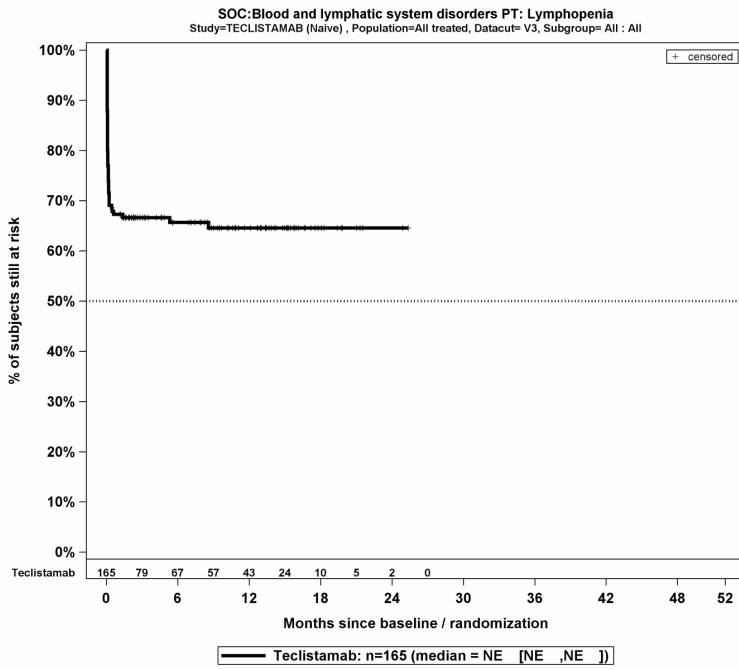
SOC: Blood and lymphatic system disorders – PT: Anaemia (TEAE any adverse events), All, All



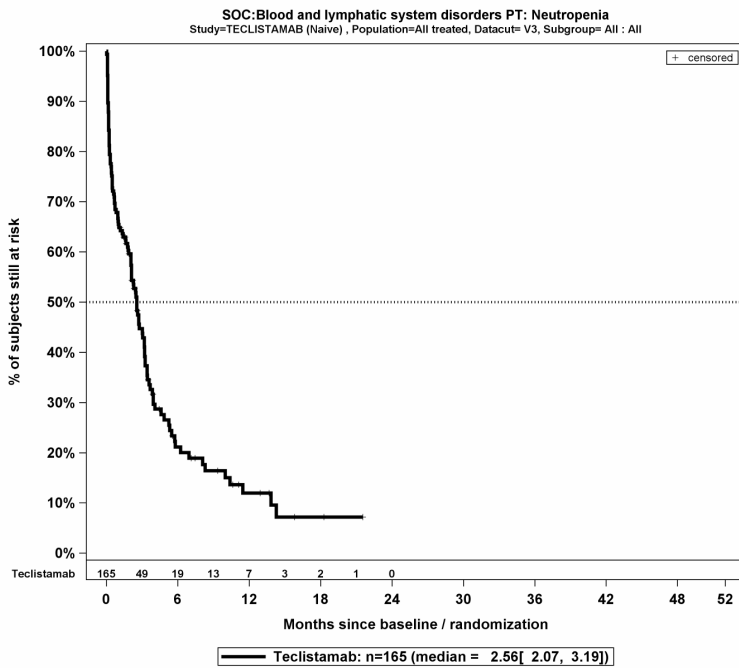
SOC: Blood and lymphatic system disorders – PT: Leukopenia (TEAE any adverse events), All, All



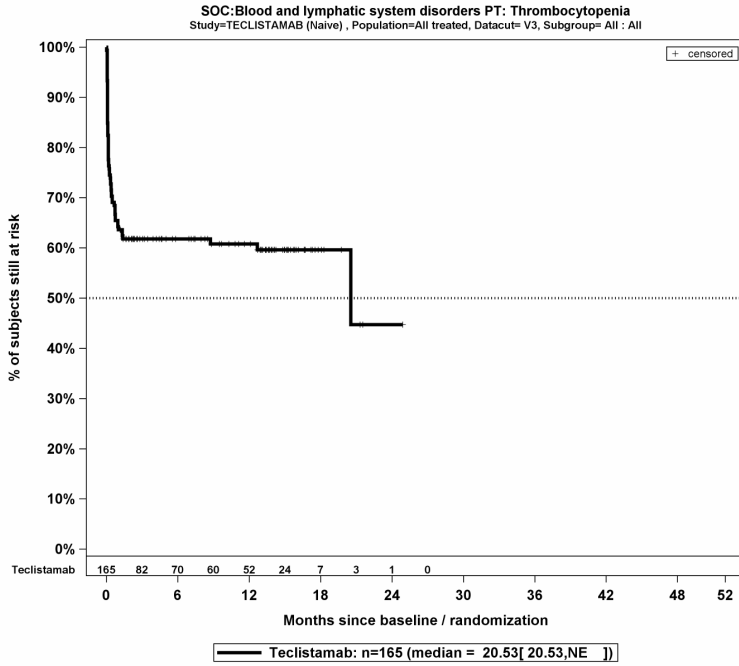
SOC: Blood and lymphatic system disorders – PT: Lymphopenia (TEAE any adverse events), All, All



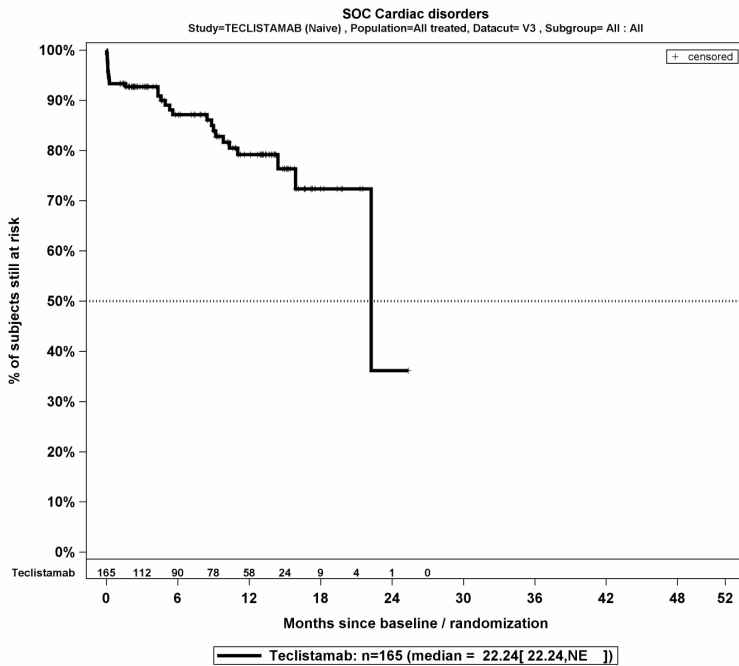
SOC: Blood and lymphatic system disorders – PT: Neutropenia (TEAE any adverse events), All, All



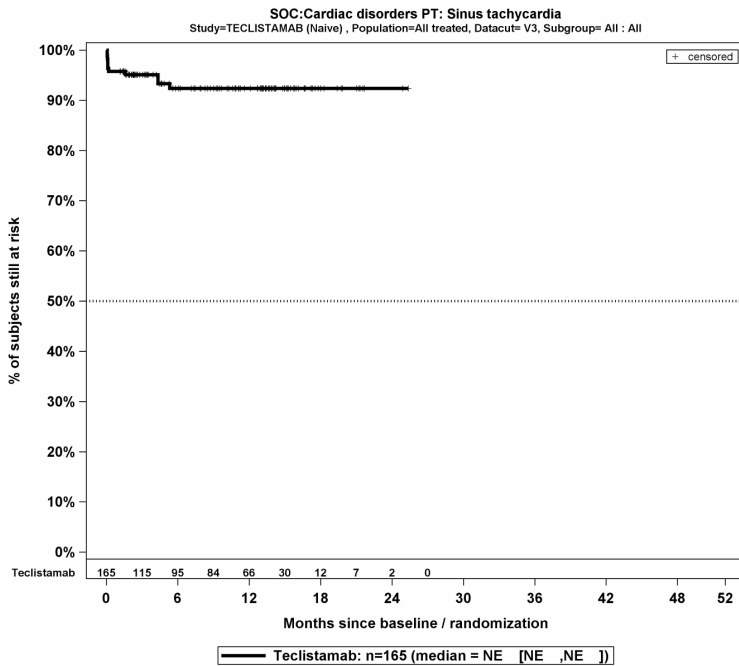
SOC: Blood and lymphatic system disorders – PT: Thrombocytopenia (TEAE any adverse events), All, All



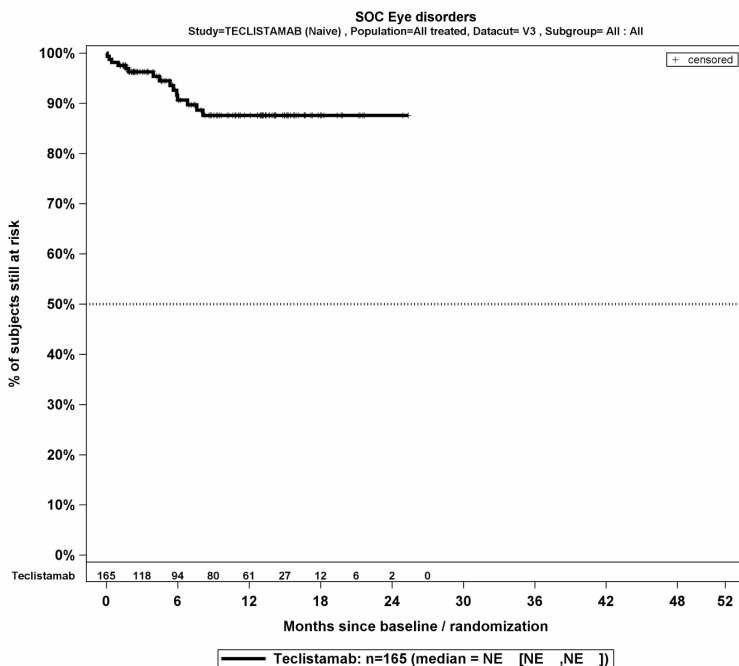
SOC: Cardiac disorders (TEAE any adverse events), All, All



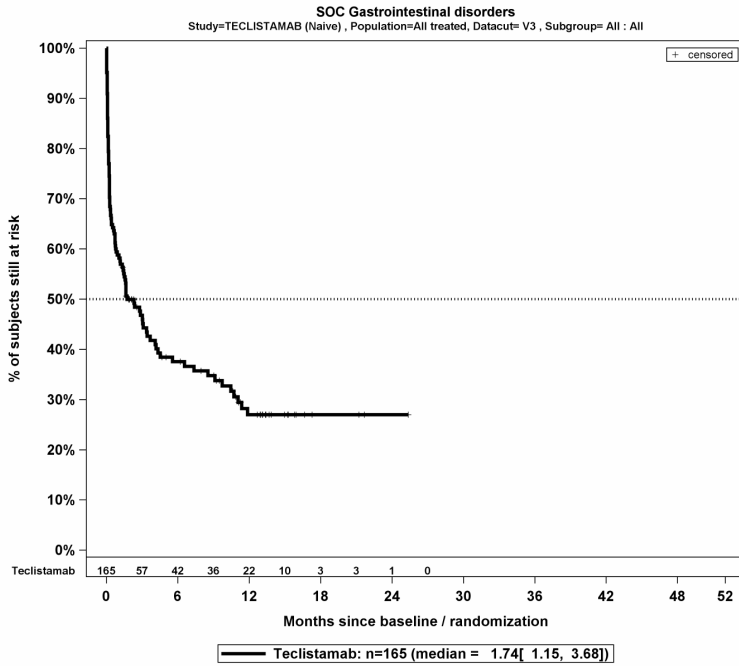
SOC: Cardiac disorders – PT: Sinus tachycardia (TEAE any adverse events), All, All



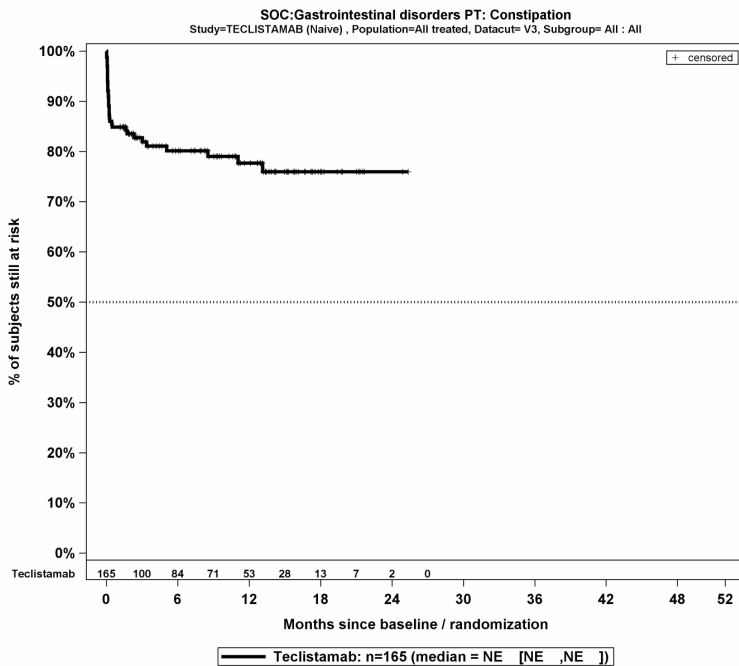
SOC: Eye disorders (TEAE any adverse events), All, All



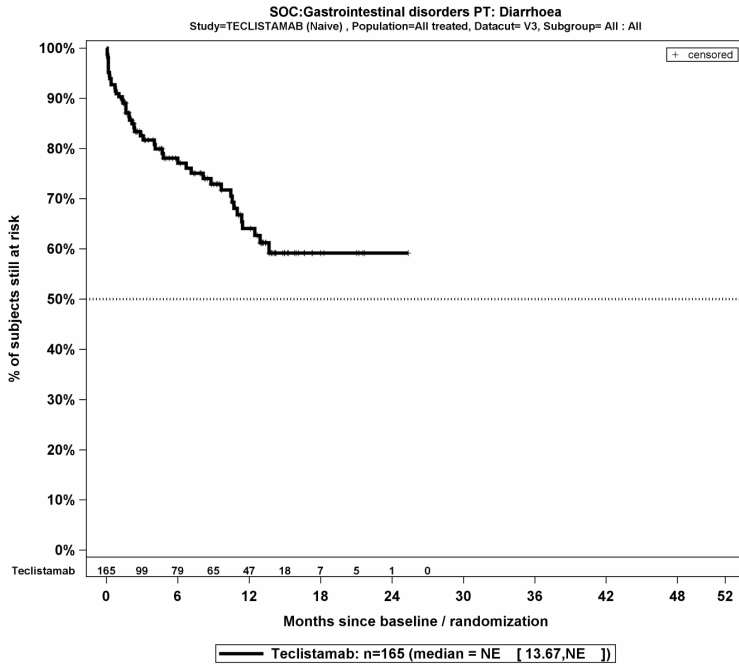
SOC: Gastrointestinal disorders (TEAE any adverse events), All, All



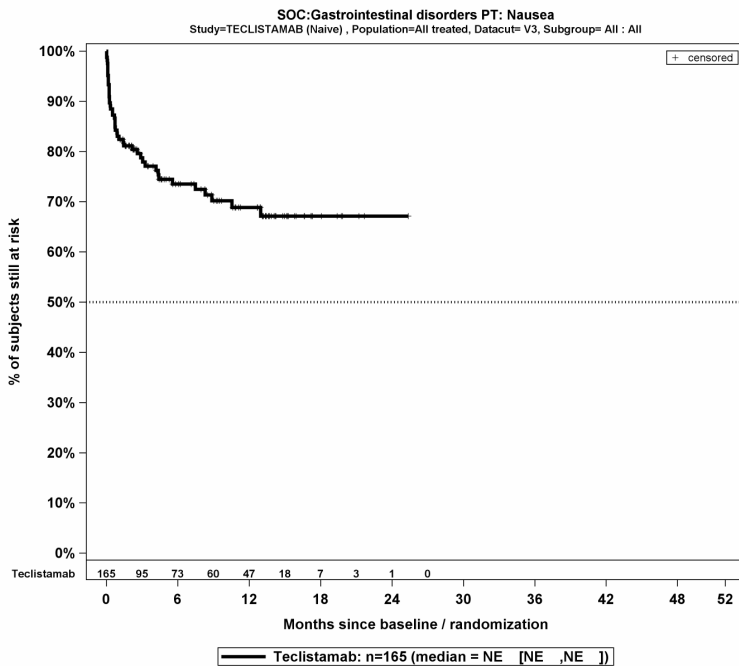
SOC: Gastrointestinal disorders – PT: Constipation (TEAE any adverse events), All, All



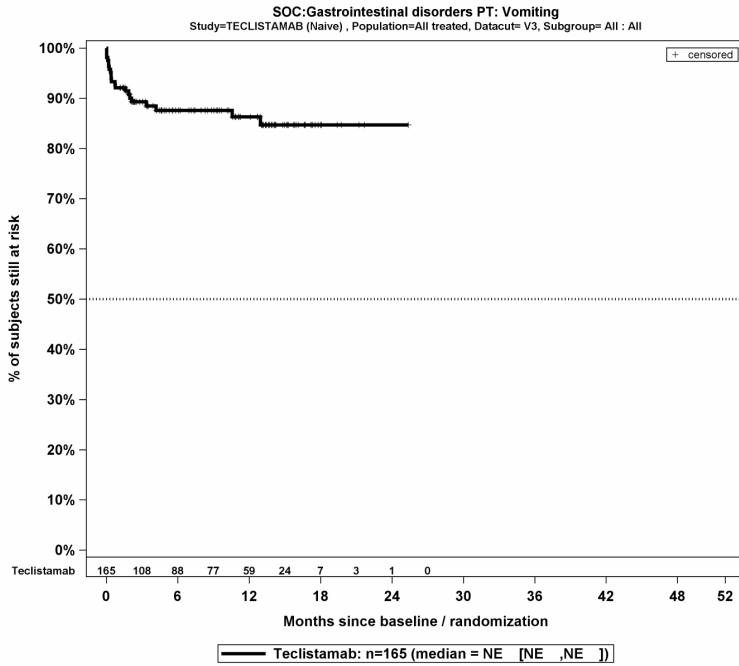
SOC: Gastrointestinal disorders – PT: Diarrhoea (TEAE any adverse events), All, All



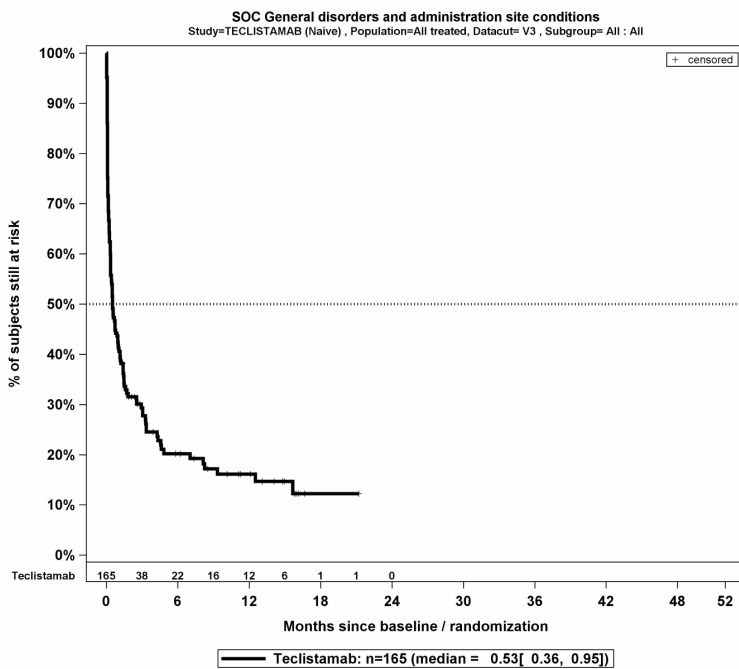
SOC: Gastrointestinal disorders – PT: Nausea (TEAE any adverse events), All, All



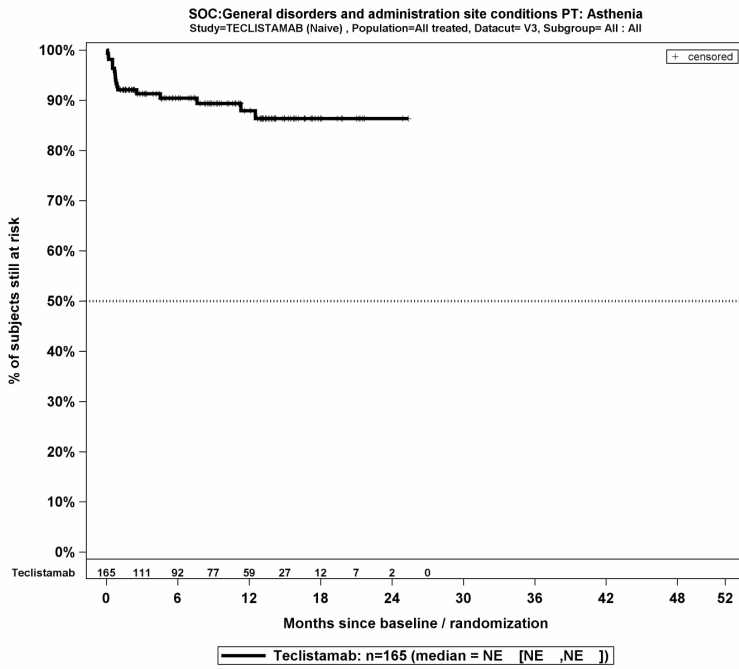
SOC: Gastrointestinal disorders – PT: Vomiting (TEAE any adverse events), All, All



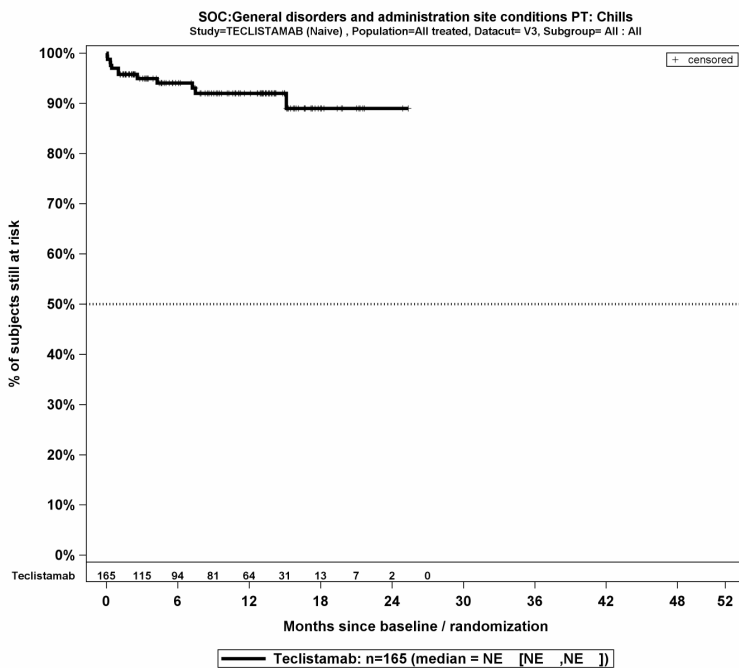
SOC: General disorders and administration site conditions (TEAE any adverse events), All, All



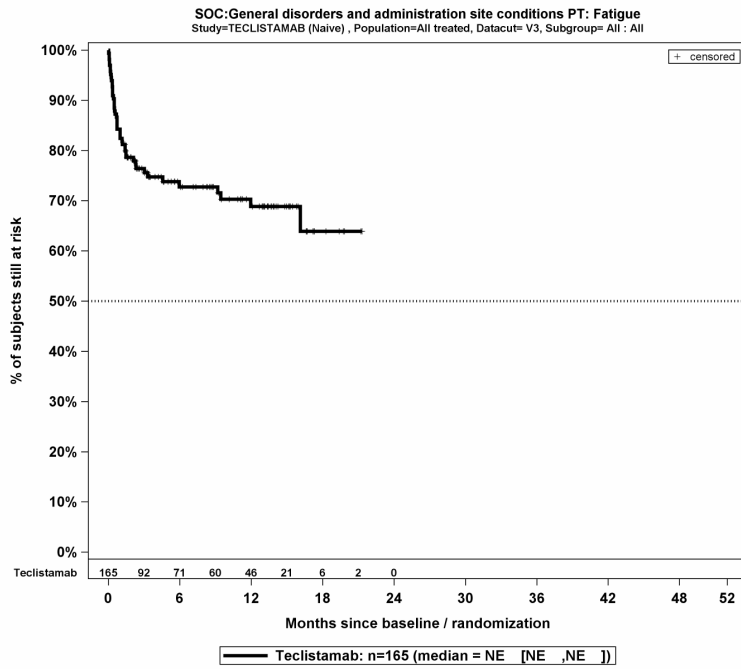
SOC: General disorders and administration site conditions – PT: Asthenia (TEAE any adverse events), All, All



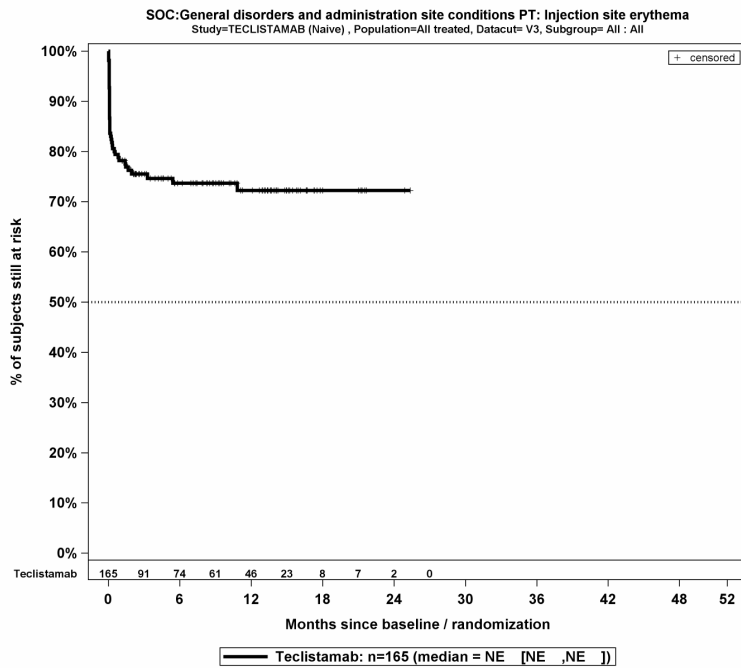
SOC: General disorders and administration site conditions – PT: Chills (TEAE any adverse events), All, All



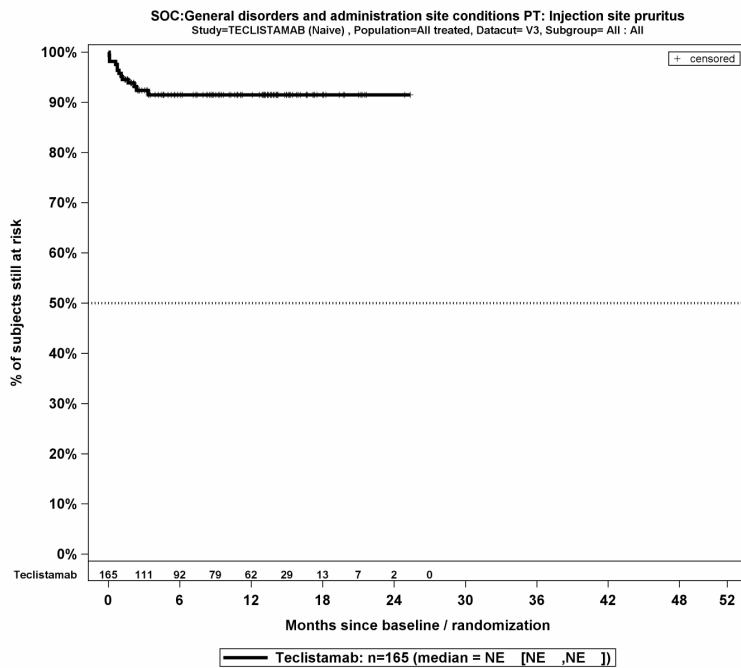
SOC: General disorders and administration site conditions – PT: Fatigue (TEAE any adverse events), All, All



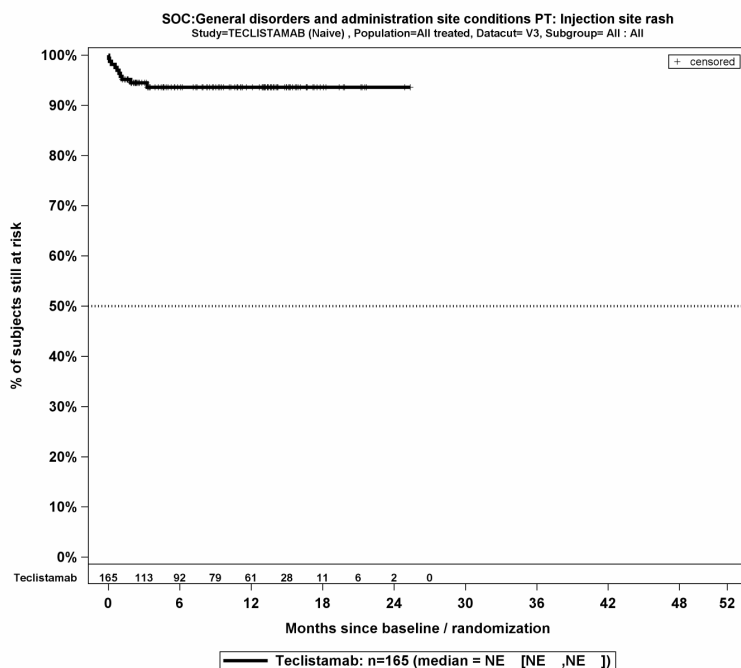
SOC: General disorders and administration site conditions – PT: Injection site erythema (TEAE any adverse events), All, All



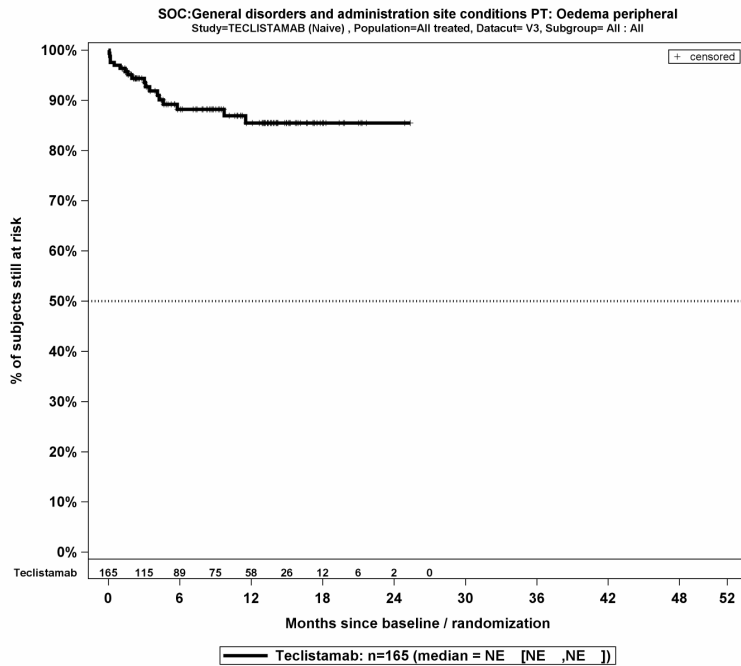
SOC: General disorders and administration site conditions – PT: Injection site pruritus (TEAE any adverse events), All, All



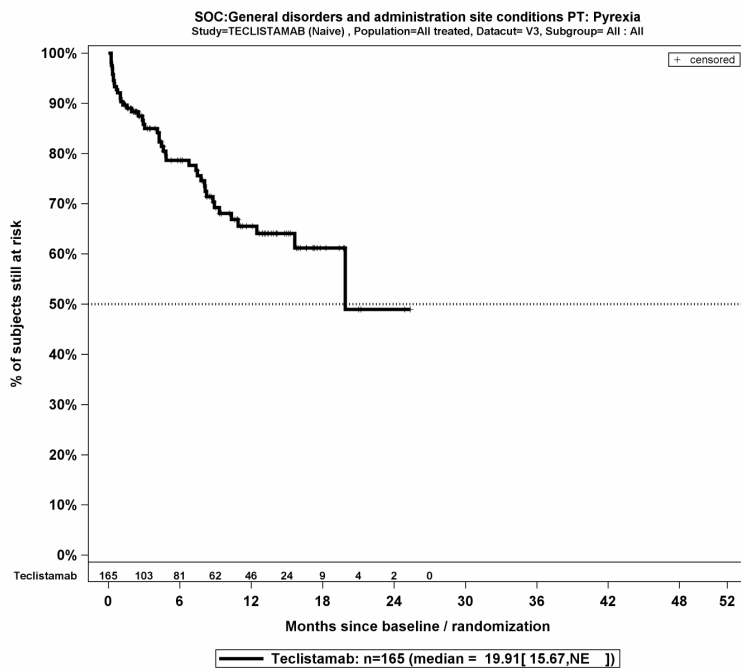
SOC: General disorders and administration site conditions – PT: Injection site rash (TEAE any adverse events), All, All



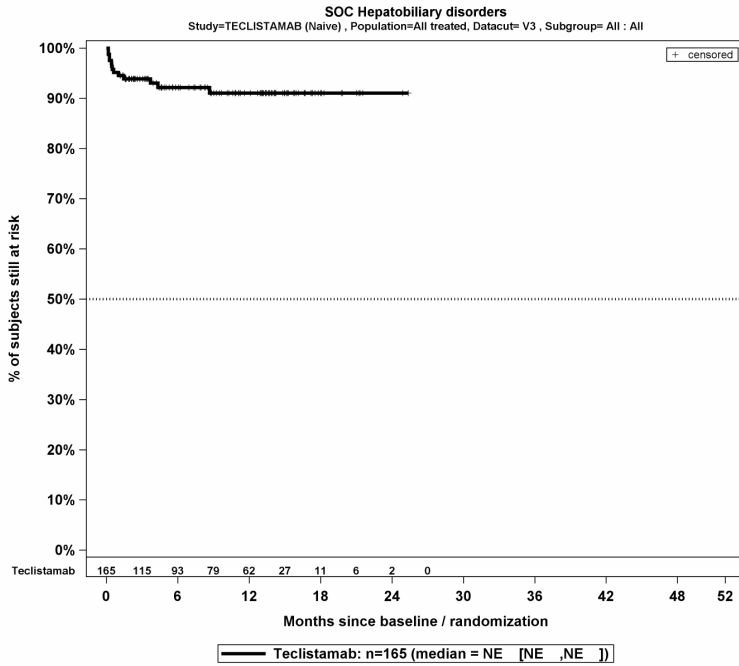
SOC: General disorders and administration site conditions – PT: Oedema peripheral (TEAE any adverse events), All, All



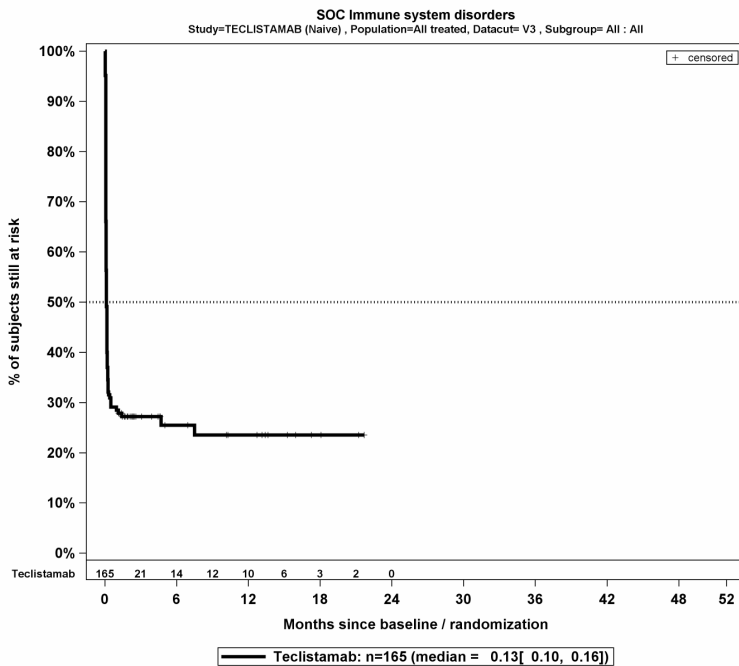
SOC: General disorders and administration site conditions – PT: Pyrexia (TEAE any adverse events), All, All



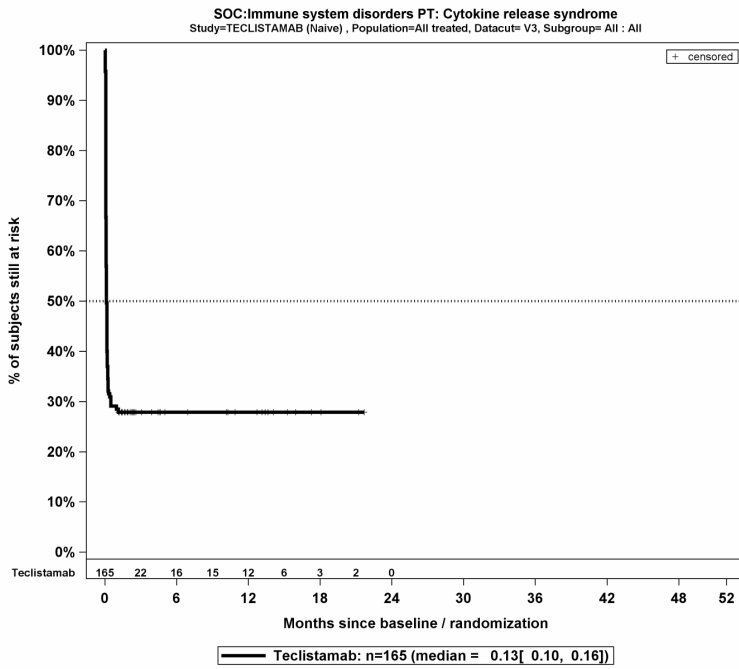
SOC: Hepatobiliary disorders (TEAE any adverse events), All, All



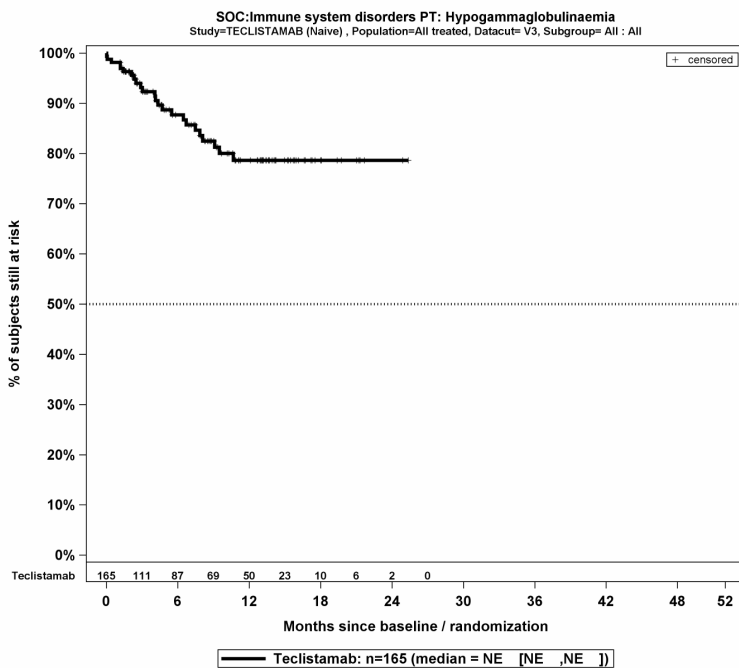
SOC: Immune system disorders (TEAE any adverse events), All, All



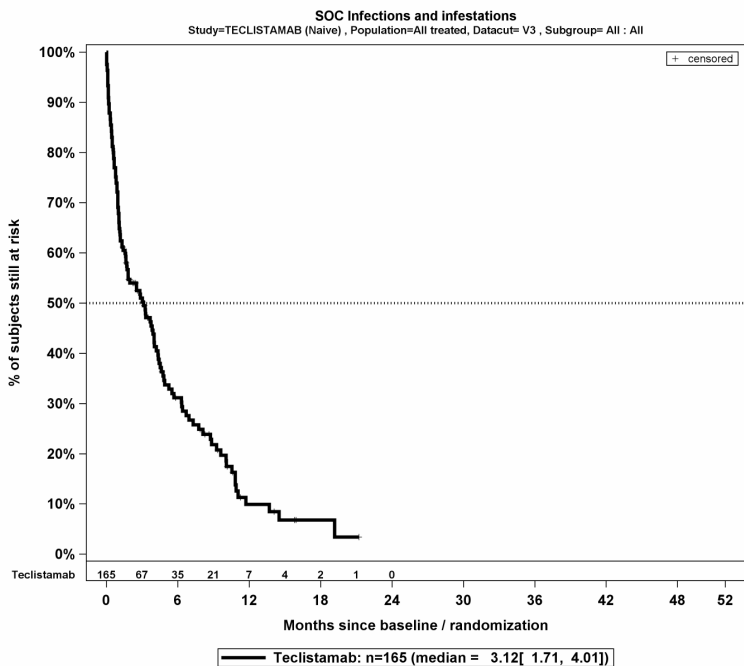
SOC: Immune system disorders – PT: Cytokine release syndrome (TEAE any adverse events), All, All



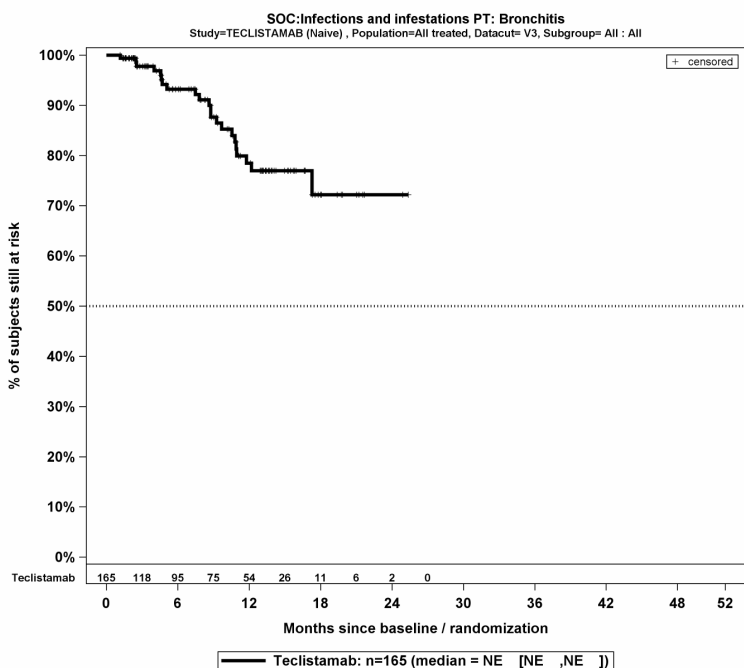
SOC: Immune system disorders – PT: Hypogammaglobulinaemia (TEAE any adverse events), All, All



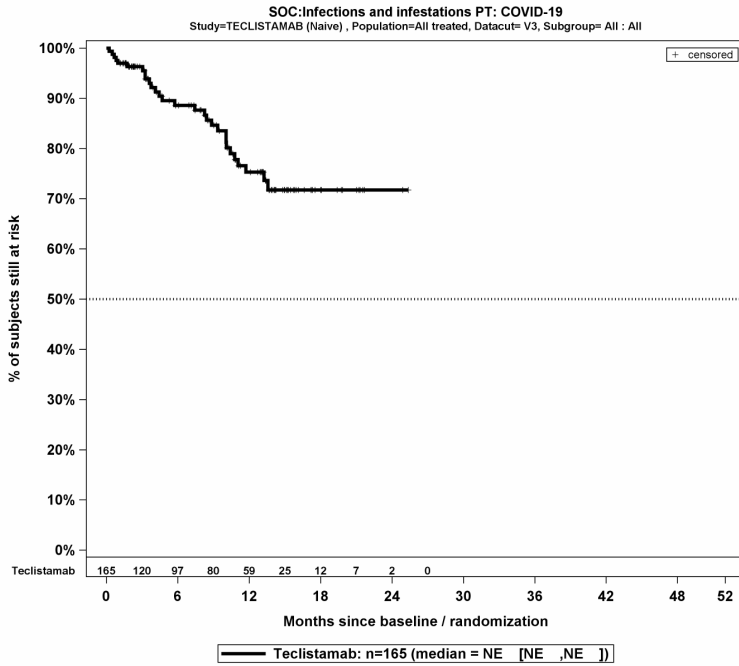
SOC: Infections and infestations (TEAE any adverse events), All, All



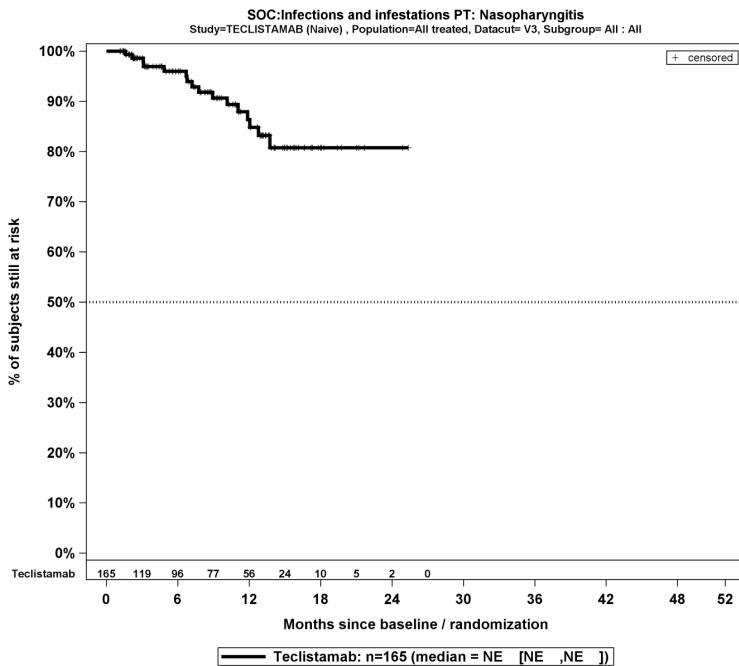
SOC: Infections and infestations – PT: Bronchitis (TEAE any adverse events), All, All



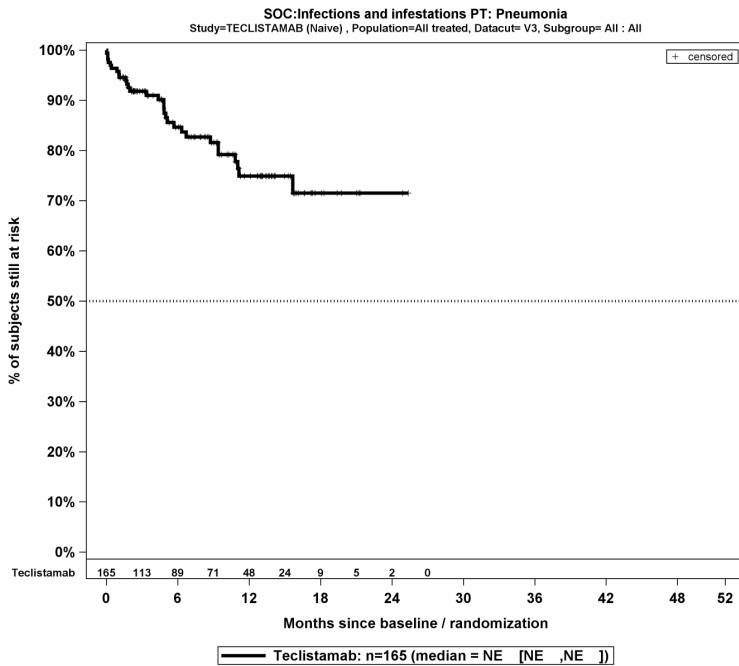
SOC: Infections and infestations – PT: COVID-19 (TEAE any adverse events), All, All



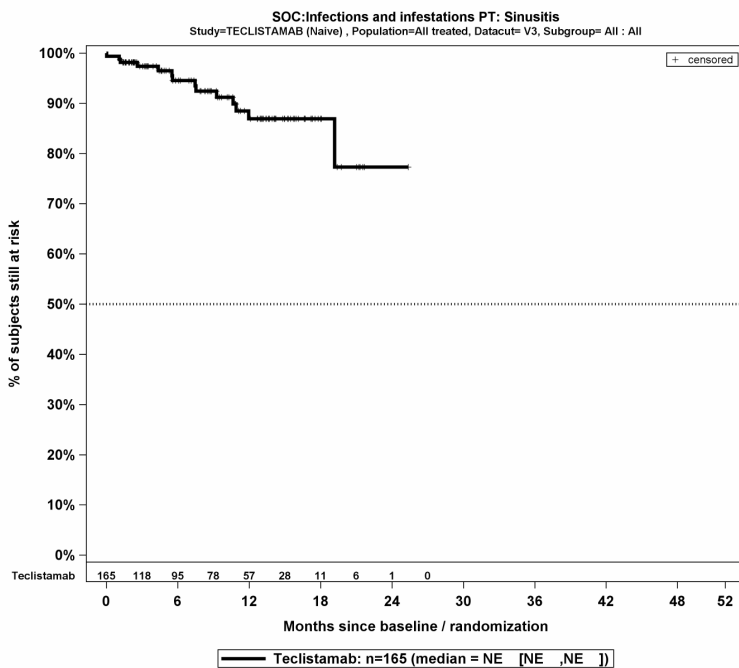
SOC: Infections and infestations – PT: Nasopharyngitis (TEAE any adverse events), All, All



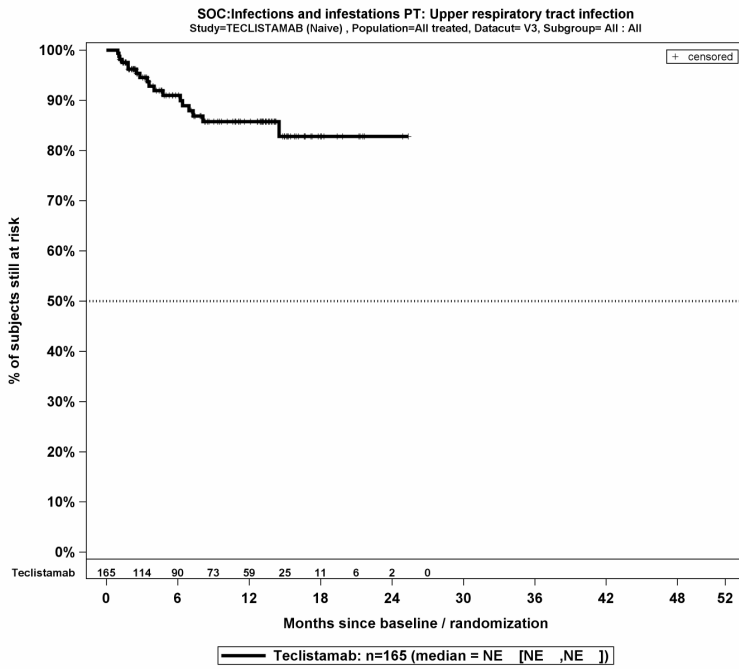
SOC: Infections and infestations – PT: Pneumonia (TEAE any adverse events), All, All



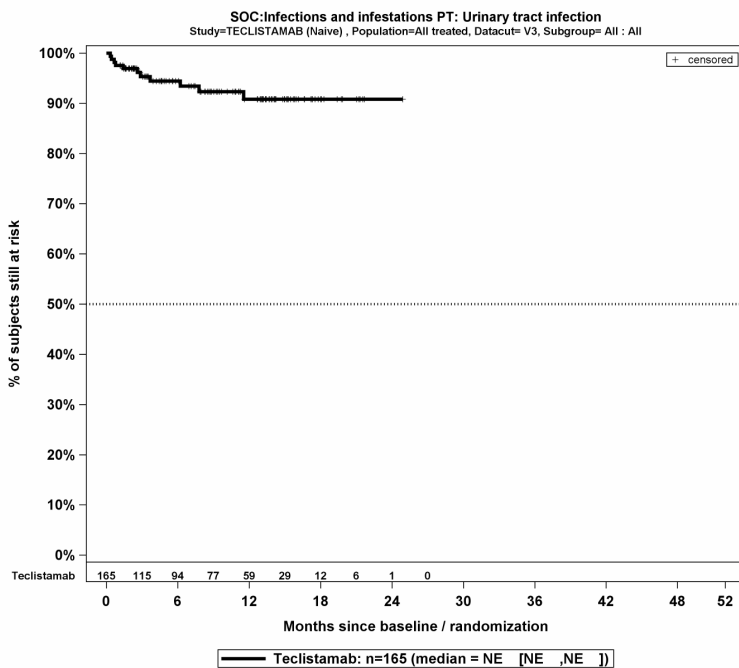
SOC: Infections and infestations – PT: Sinusitis (TEAE any adverse events), All, All



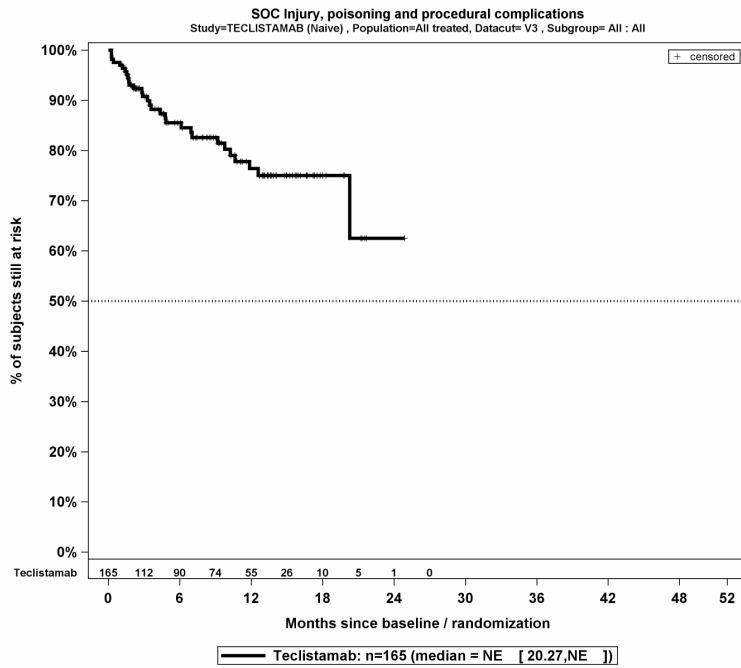
SOC: Infections and infestations – PT: Upper respiratory tract infection (TEAE any adverse events), All, All



SOC: Infections and infestations – PT: Urinary tract infection (TEAE any adverse events), All, All

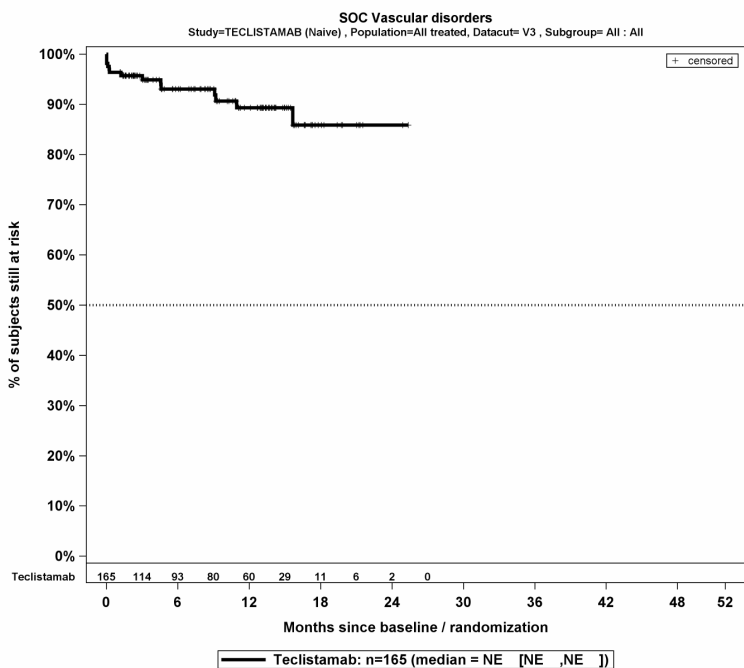


SOC: Injury, poisoning and procedural complications (TEAE any adverse events), All, All

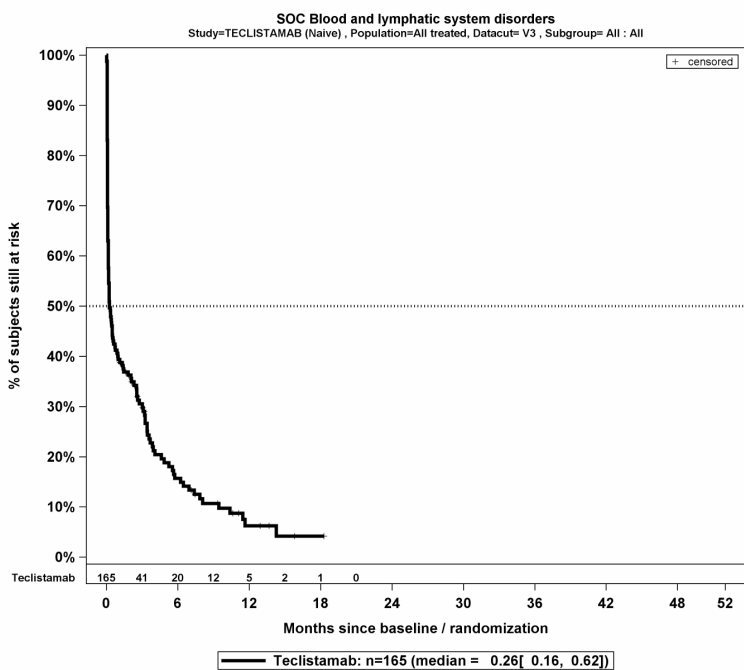


Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

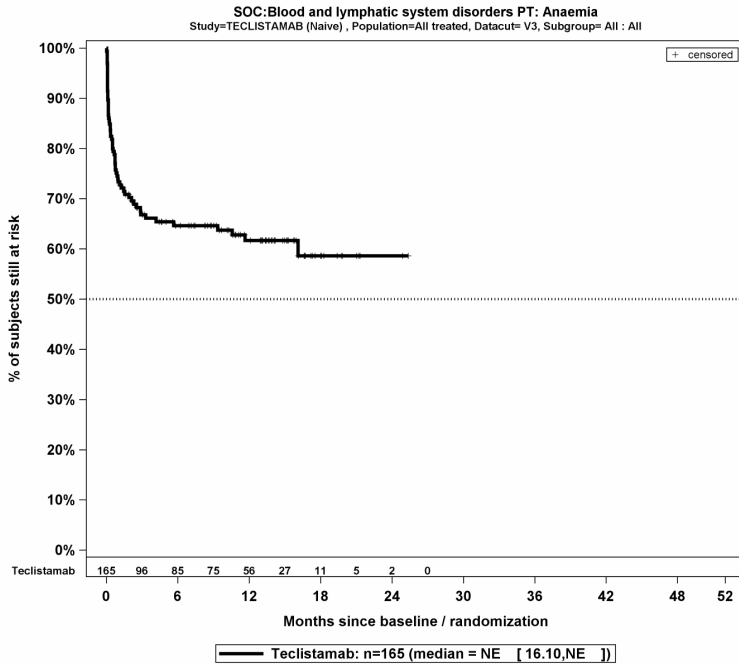
SOC: Vascular disorders (AE Grade ≥ 3), All, All



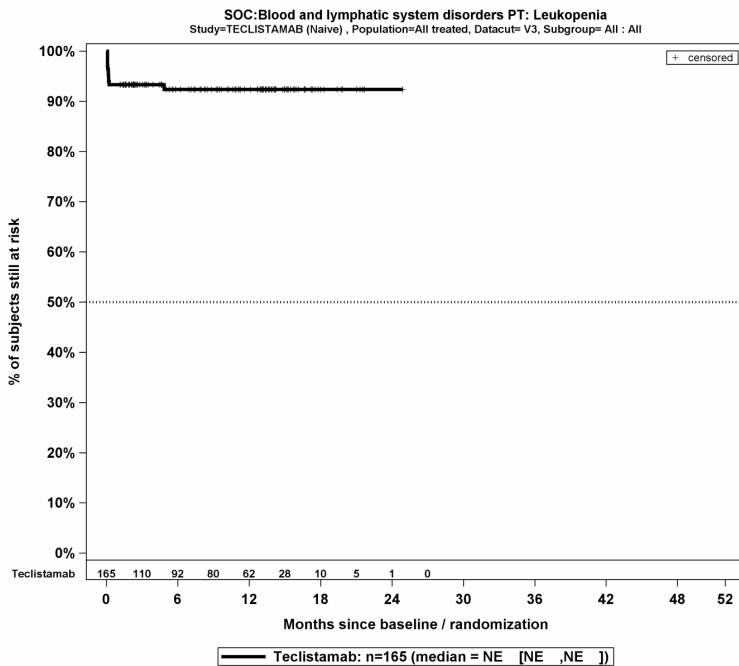
SOC: Blood and lymphatic system disorders (AE Grade ≥ 3), All, All



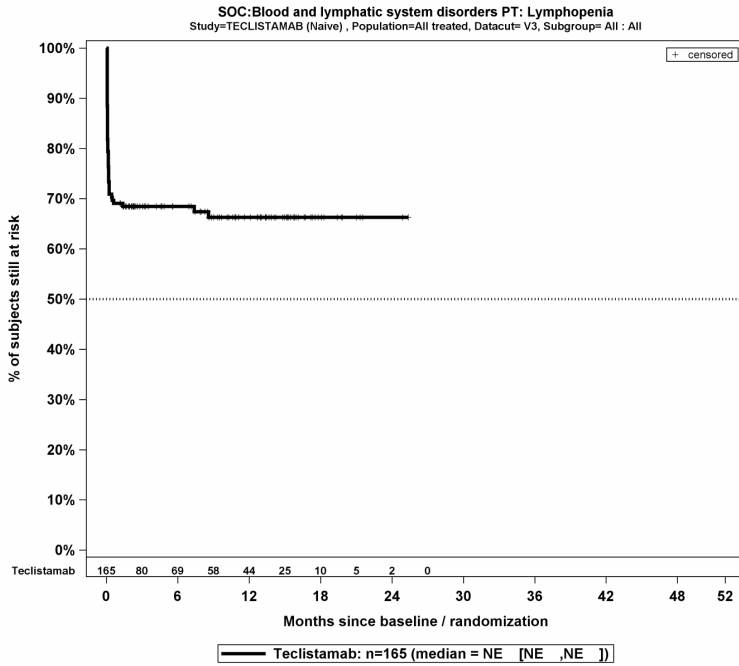
SOC: Blood and lymphatic system disorders – PT: Anaemia (AE Grade ≥ 3), All, All



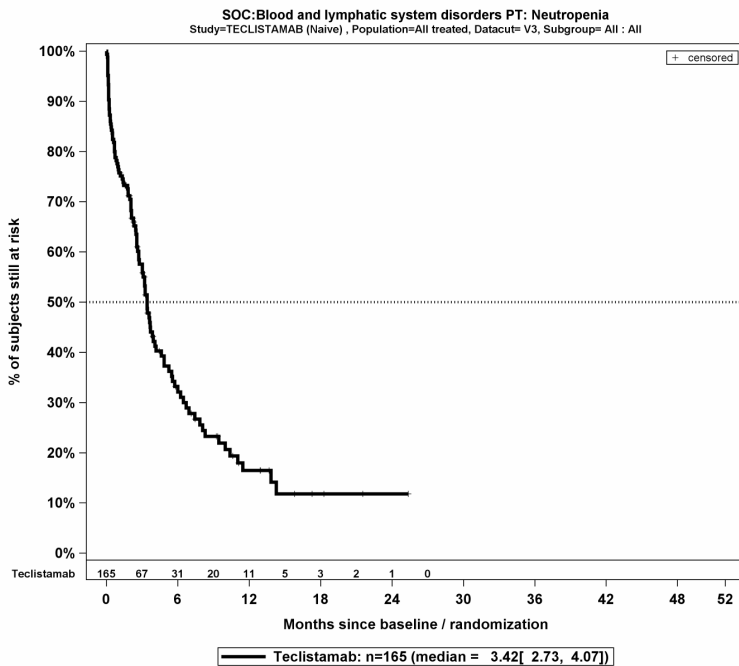
SOC: Blood and lymphatic system disorders – PT: Leukopenia (AE Grade ≥ 3), All, All



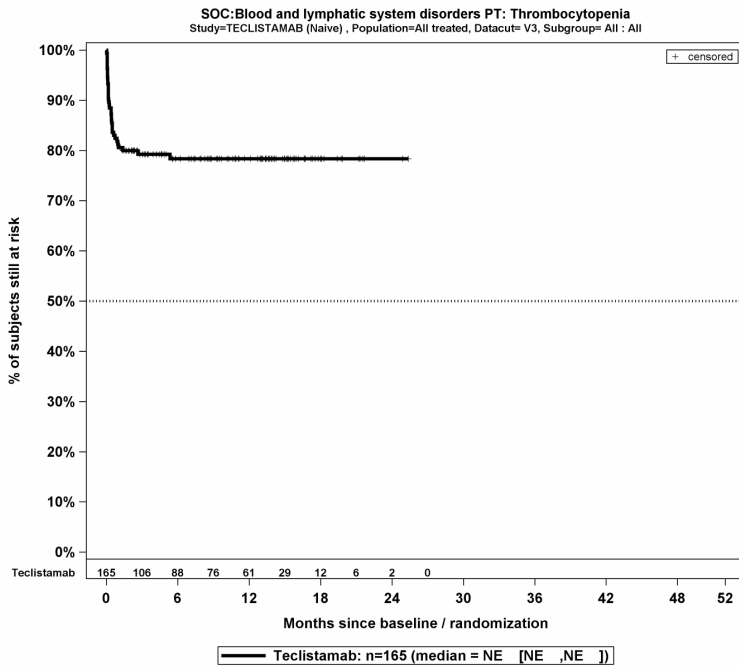
SOC: Blood and lymphatic system disorders – PT: Lymphopenia (AE Grade ≥ 3), All, All



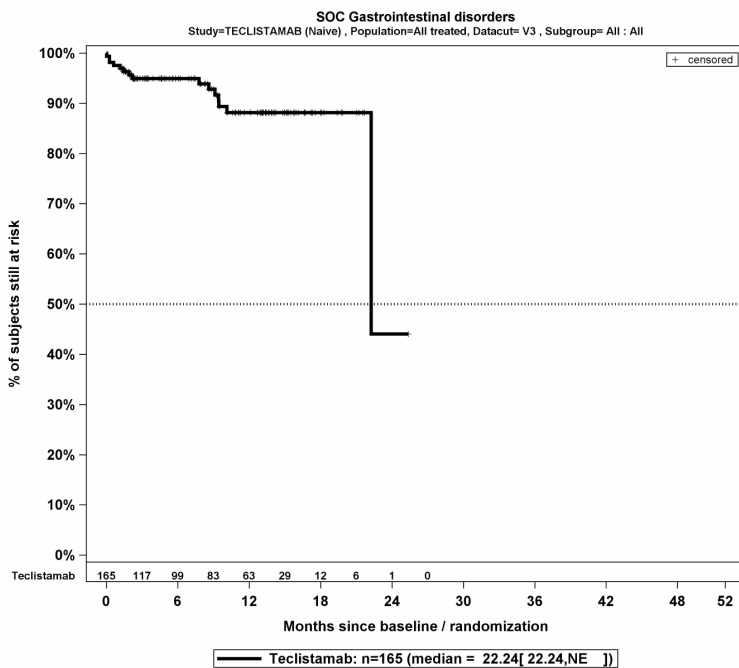
SOC: Blood and lymphatic system disorders – PT: Neutropenia (AE Grade ≥ 3), All, All



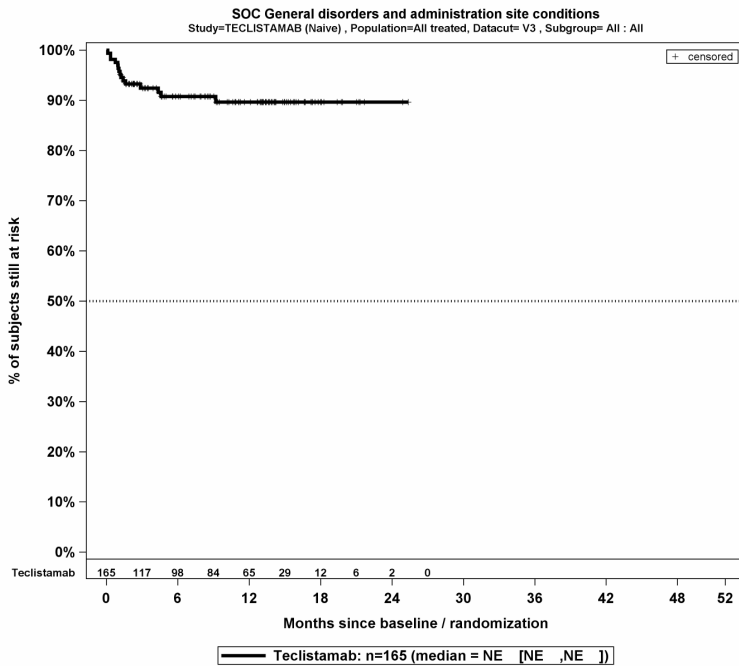
SOC: Blood and lymphatic system disorders – PT: Thrombocytopenia (AE Grade ≥ 3), All, All



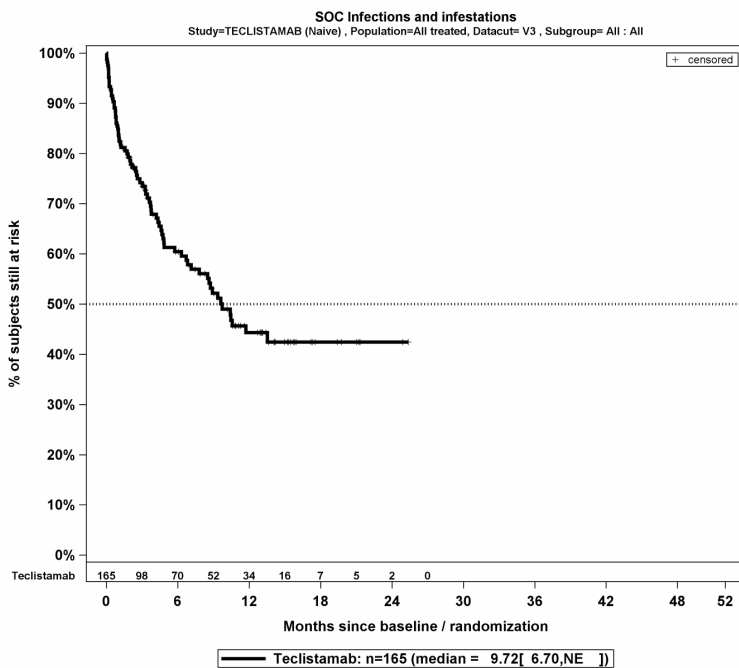
SOC: Gastrointestinal disorders (AE Grade ≥ 3), All, All



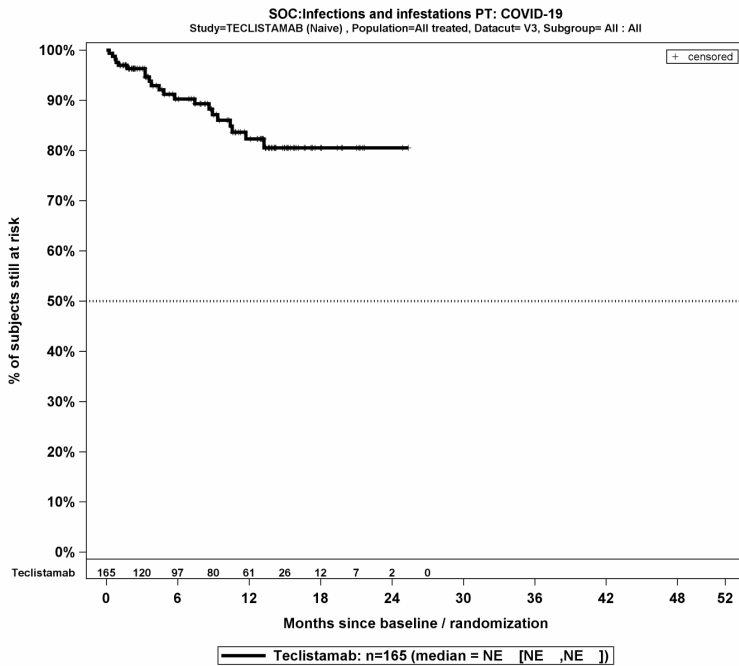
SOC: General disorders and administration site conditions (AE Grade ≥ 3), All, All



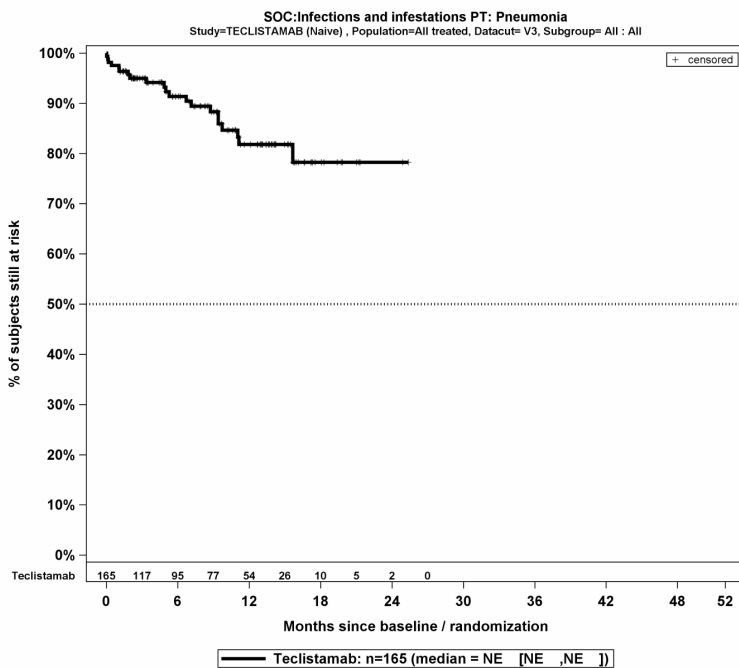
SOC: Infections and infestations (AE Grade ≥ 3), All, All



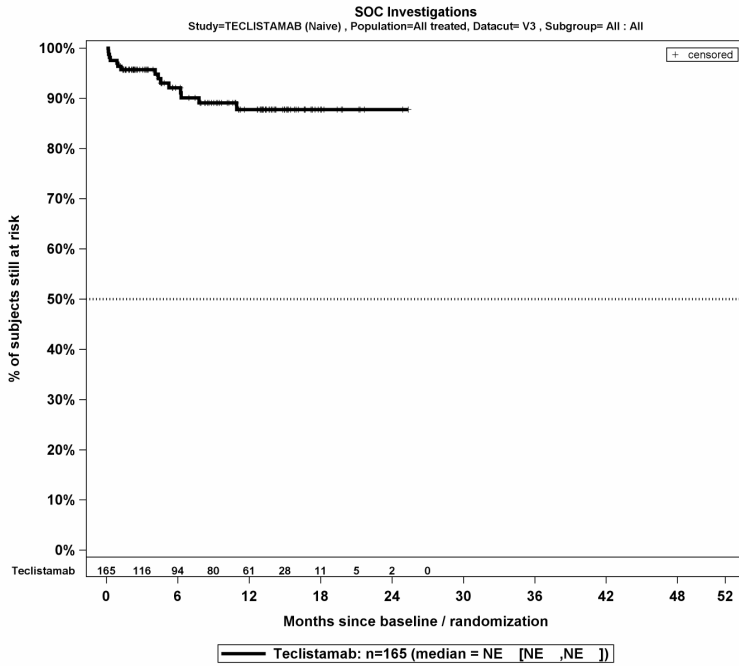
SOC: Infections and infestations – PT: COVID-19 (AE Grade ≥ 3), All, All



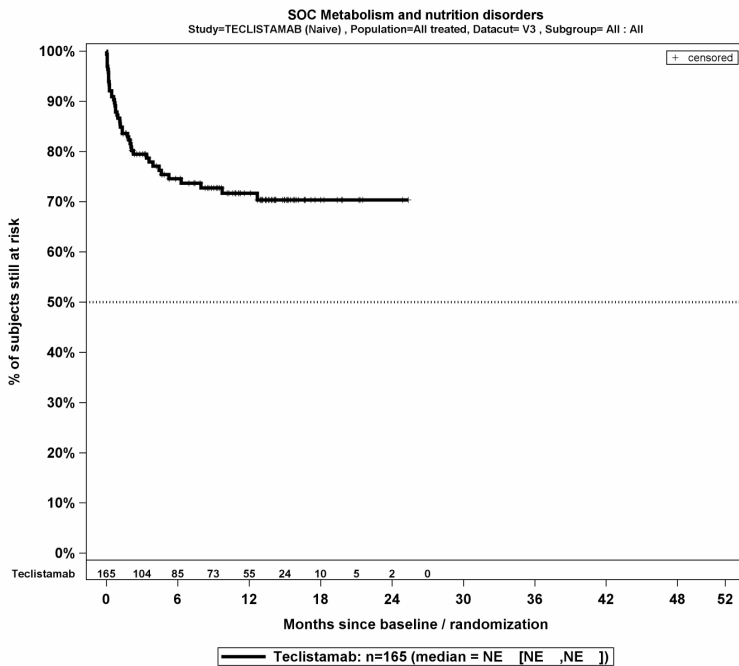
SOC: Infections and infestations – PT: Pneumonia (AE Grade ≥ 3), All, All



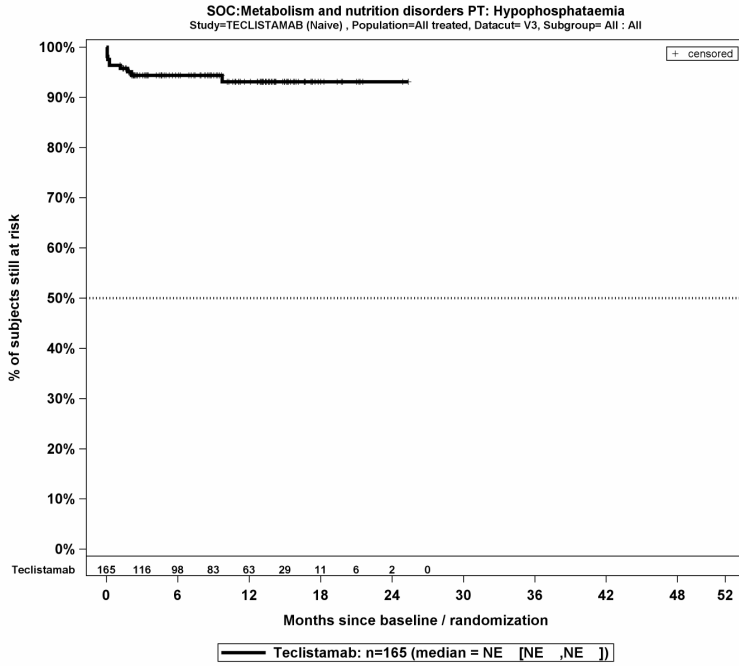
SOC: Investigations (AE Grade ≥ 3), All, All



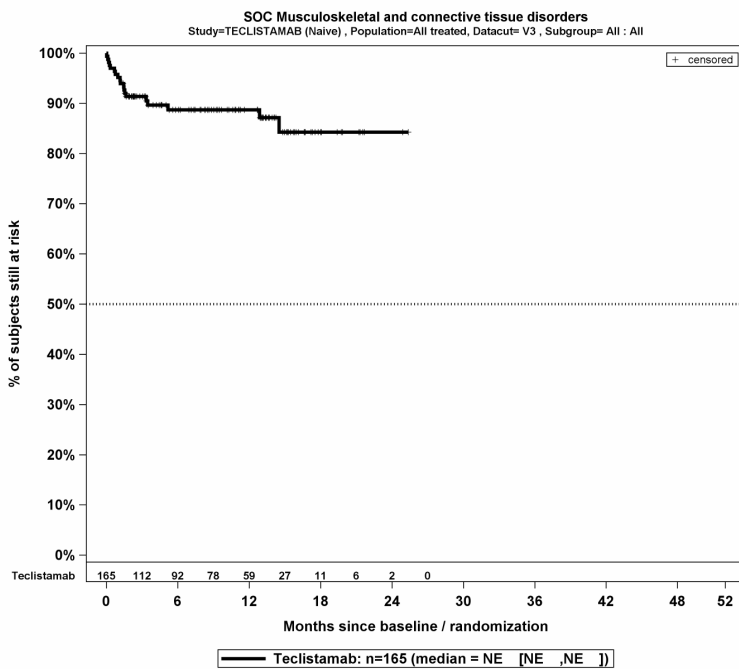
SOC: Metabolism and nutrition disorders (AE Grade ≥ 3), All, All



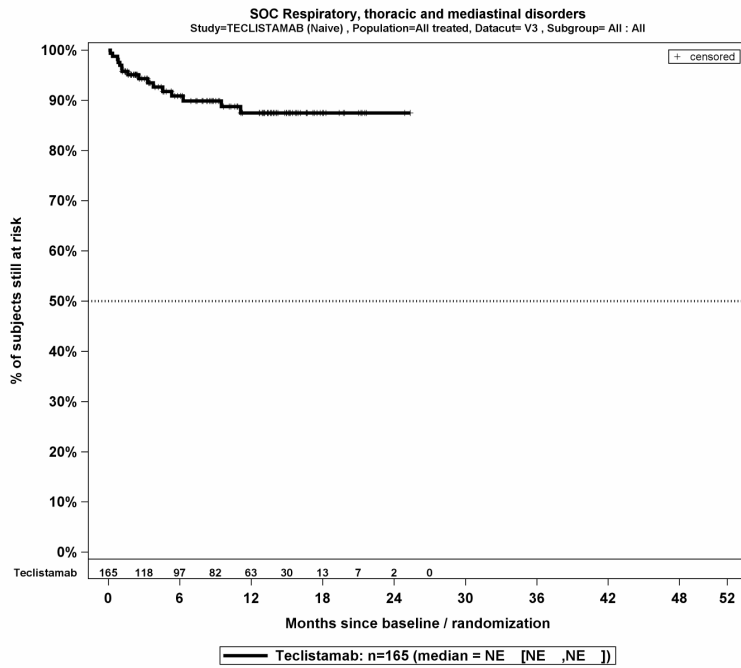
SOC: Metabolism and nutrition disorders – PT: Hypophosphataemia (AE Grade ≥ 3), All, All



SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders (AE Grade ≥ 3), All, All

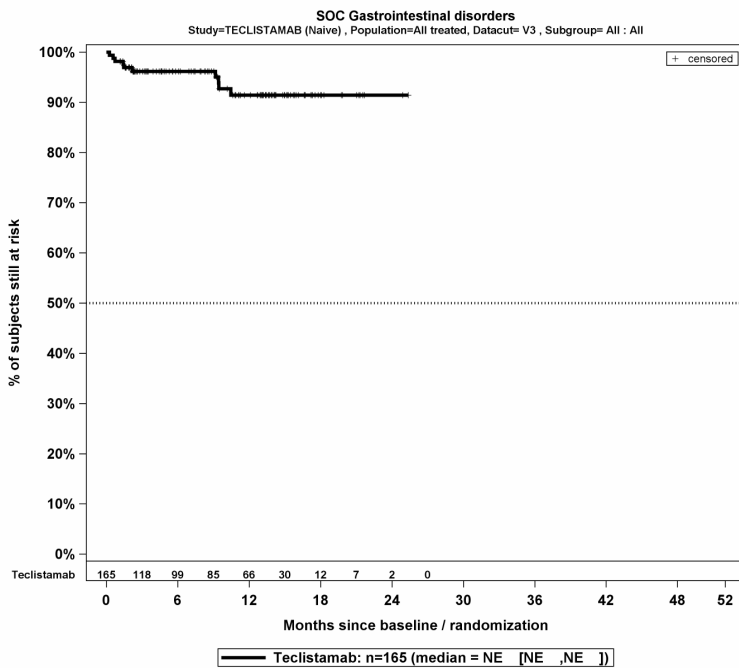


SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (AE Grade ≥ 3), All, All

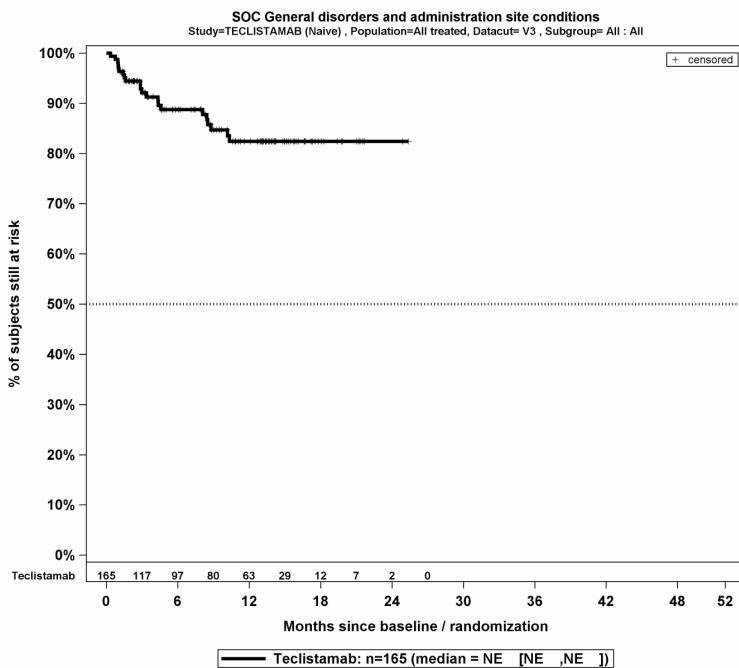


Schwerwiegende UE

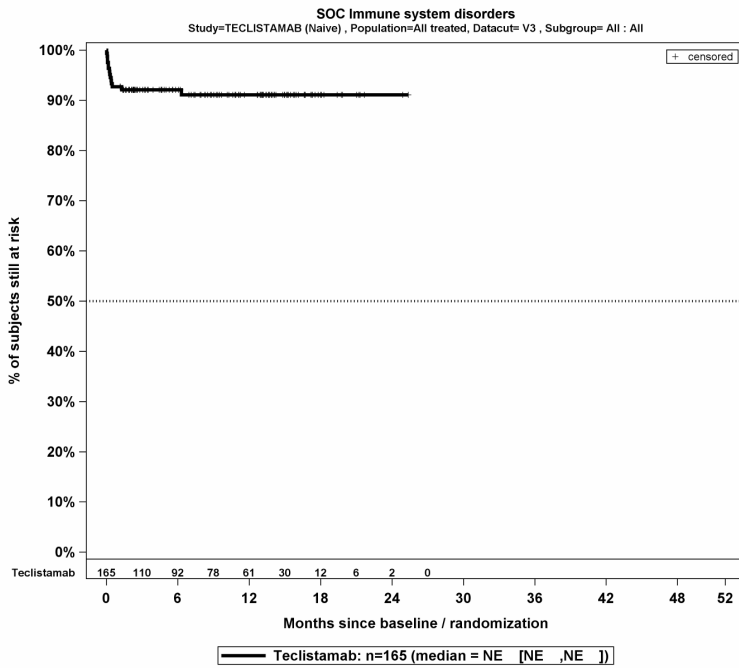
SOC: Gastrointestinal disorders (TEAE SAEs), All, All



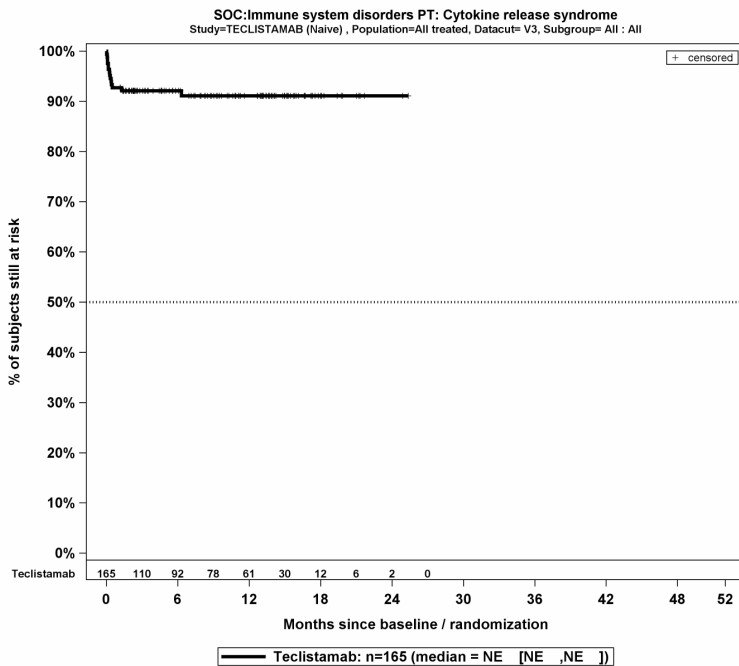
SOC: General disorders and administration site conditions (TEAE SAEs), All, All



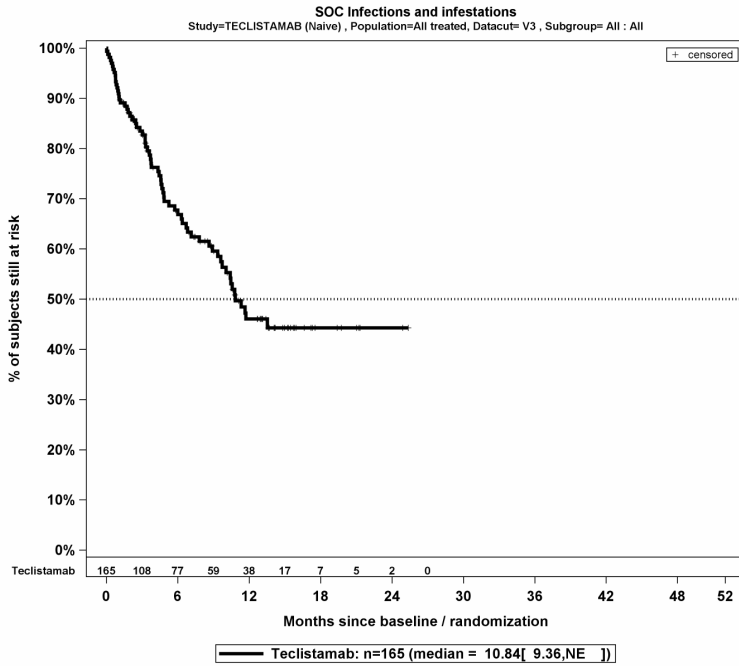
SOC: Immune system disorders (TEAE SAEs), All, All



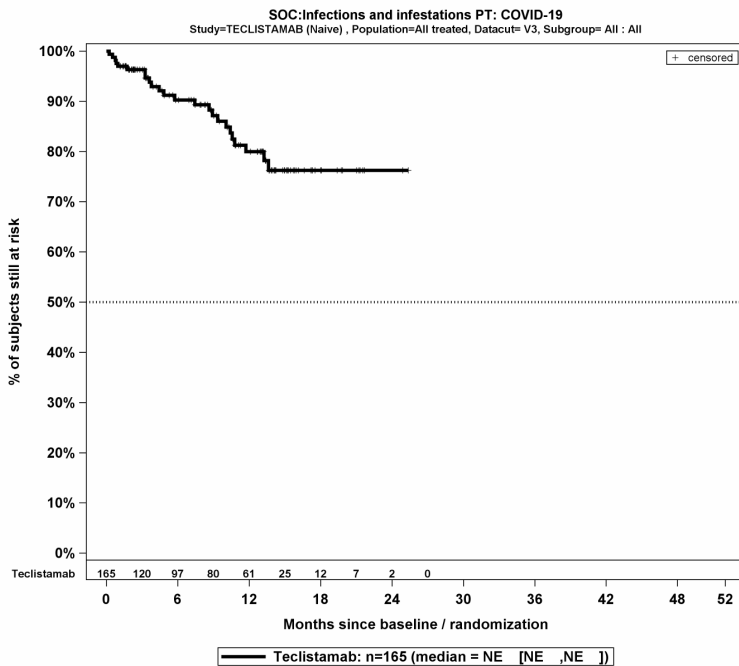
SOC: Immune system disorders – PT: Cytokine release syndrome (TEAE SAEs), All, All



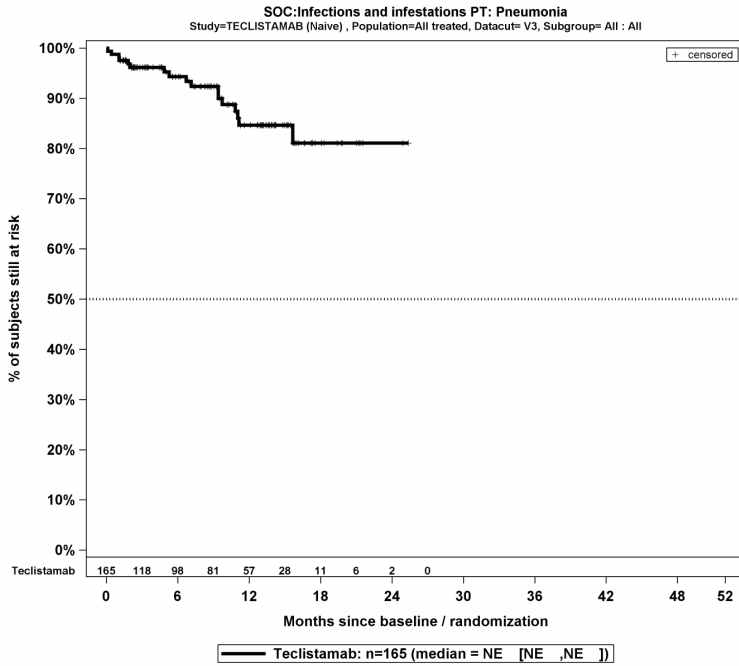
SOC: Infections and infestations (TEAE SAEs), All, All



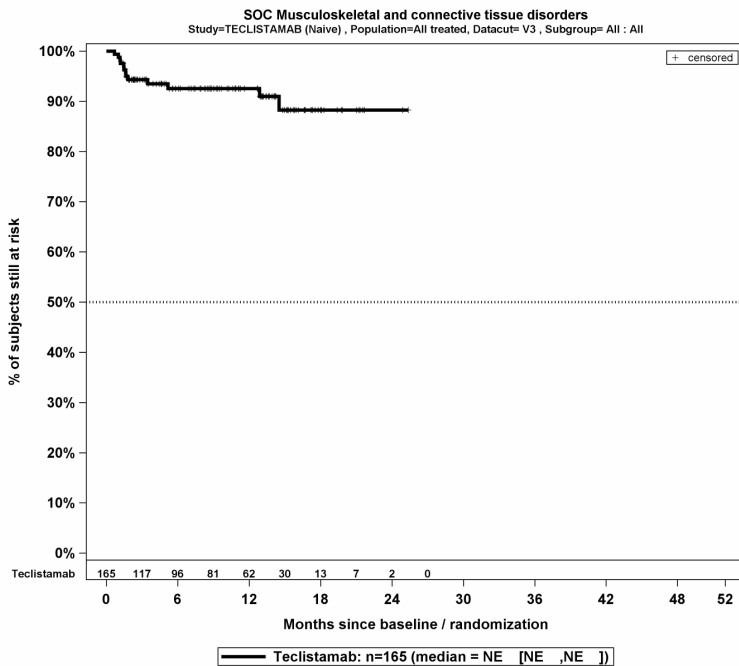
SOC: Infections and infestations – PT: COVID-19 (TEAE SAEs), All, All



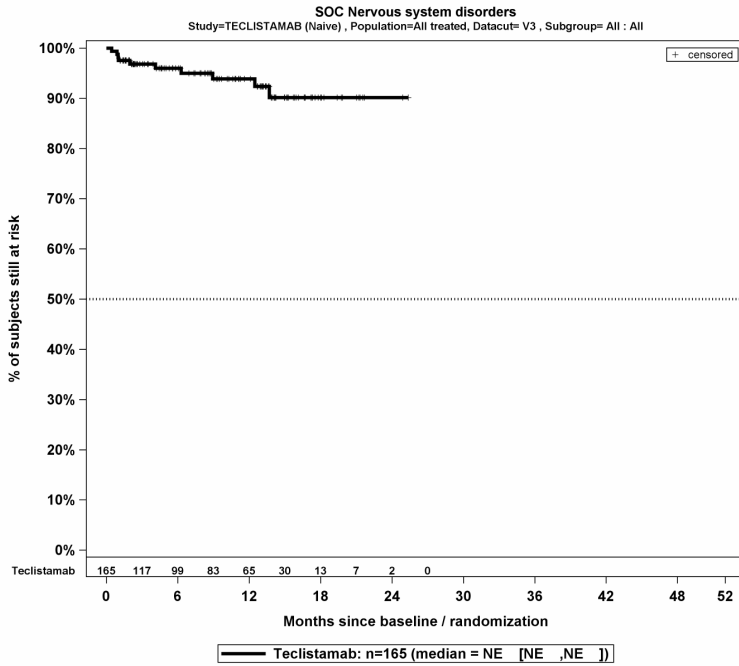
SOC: Infections and infestations – PT: Pneumonia (TEAE SAEs), All, All



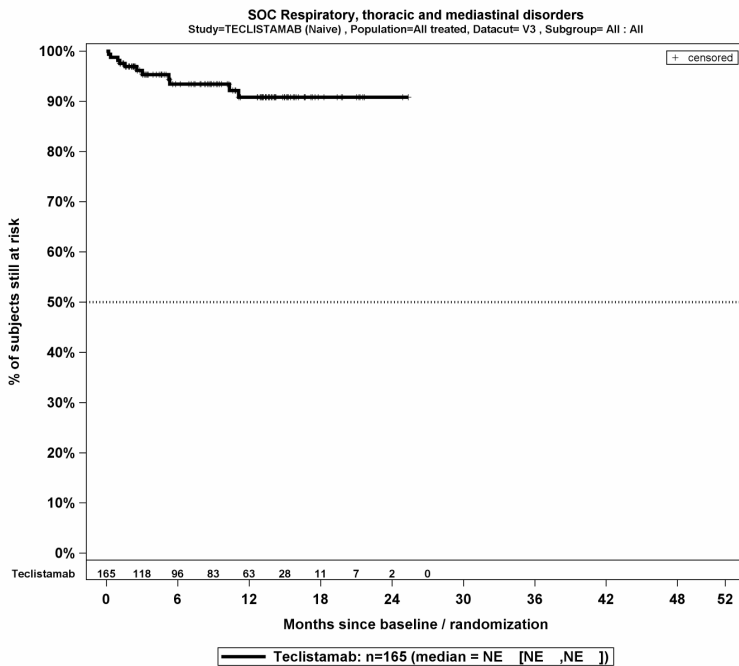
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders (TEAE SAEs), All, All



SOC: Nervous system disorders (TEAE SAEs), All, All

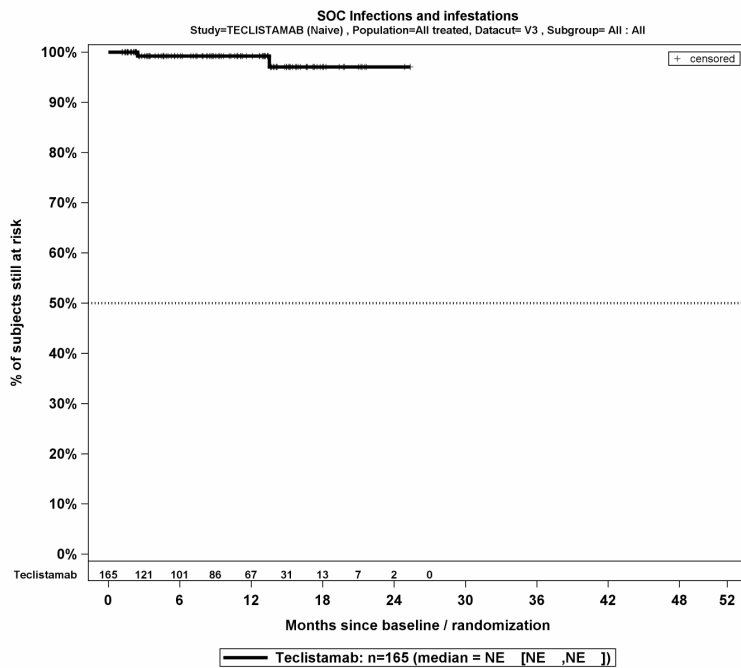


SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (TEAE SAEs), All, All

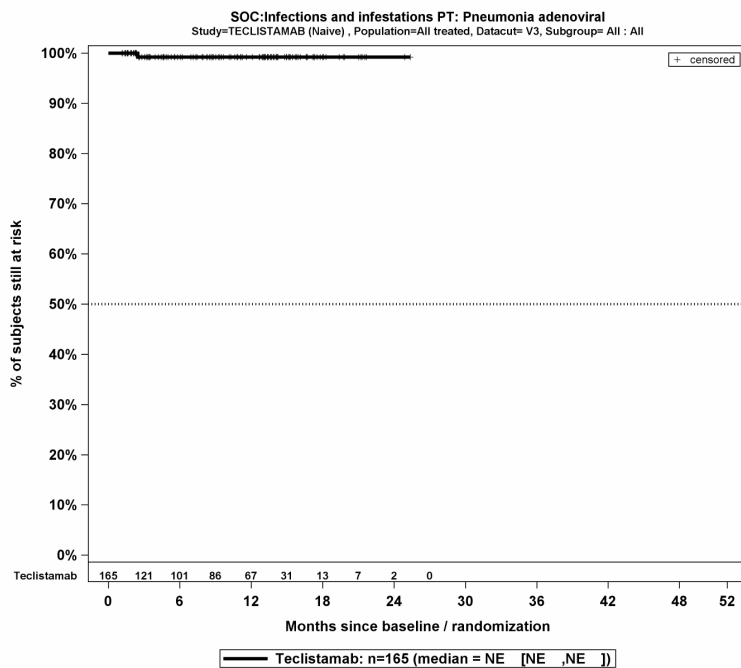


UE, die zum Therapieabbruch führen

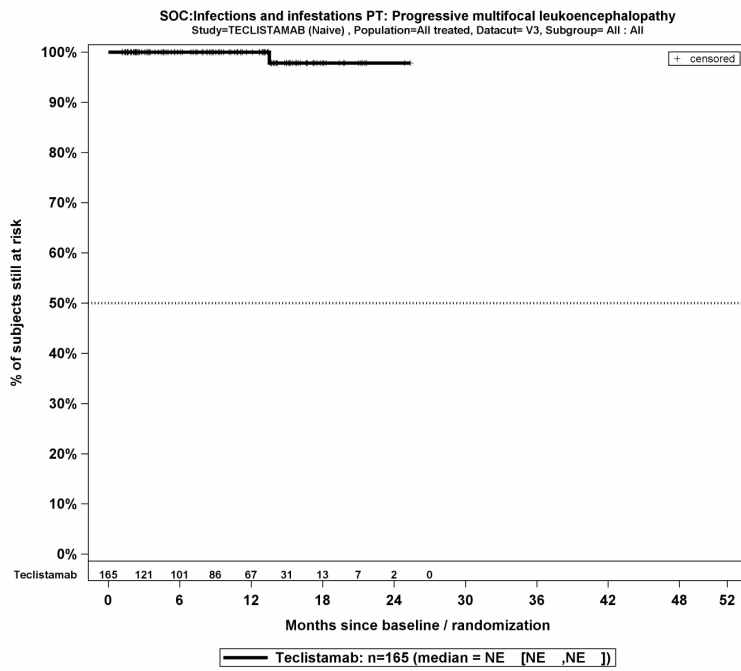
SOC: Infections and infestations (TEAE leading to discontinuation), All, All



SOC: Infections and infestations – PT: Pneumonia adenoviral (TEAE leading to discontinuation), All, All



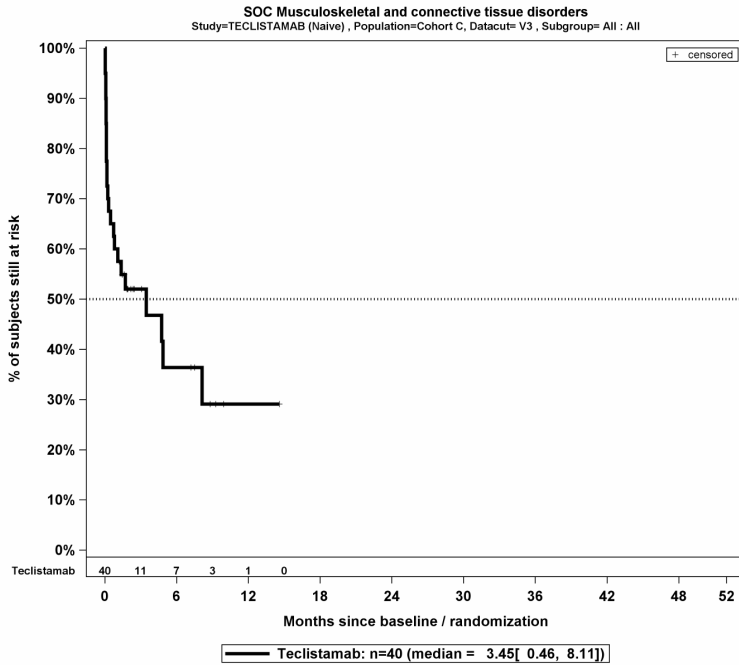
SOC: Infections and infestations – PT: Progressive multifocal leukoencephalopathy (TEAE leading to discontinuation), All, All



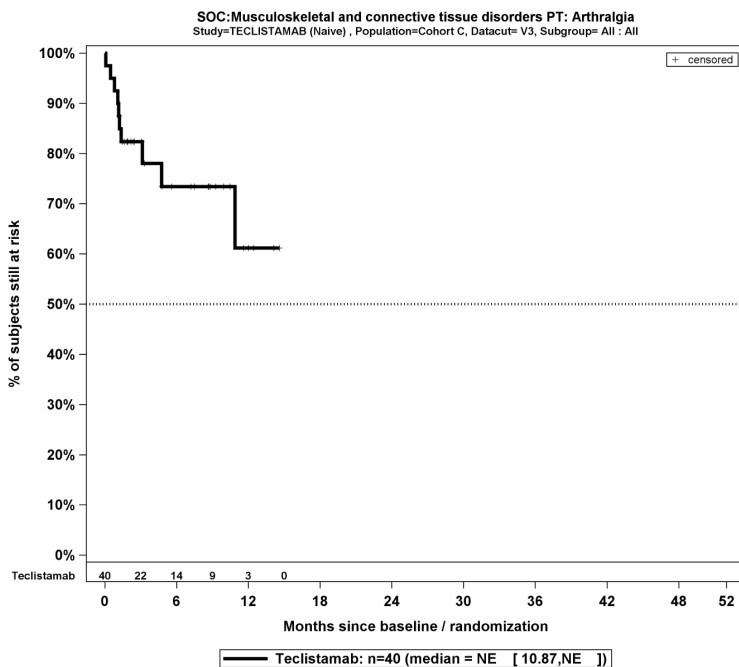
Kohorte RP2D BCMA vortherapiert

Gesamt UE (unabhängig vom Schweregrad)

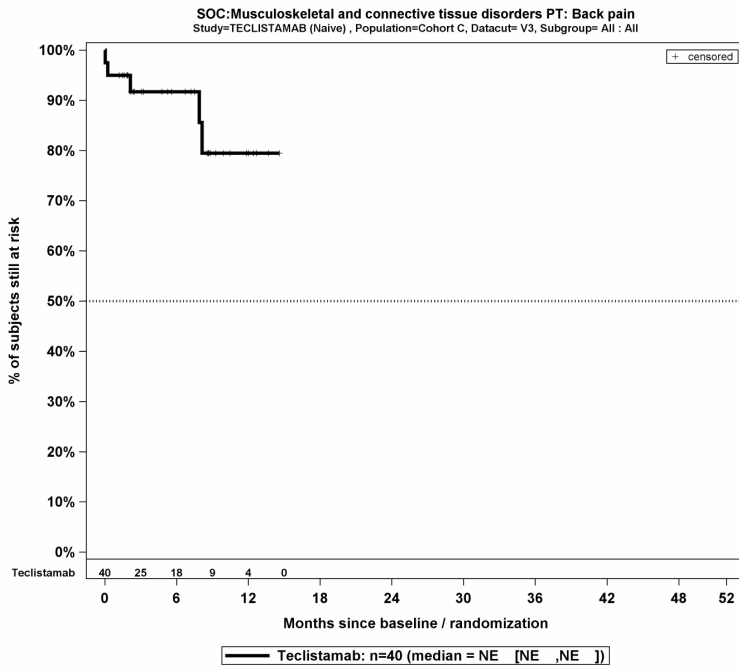
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders (TEAE any adverse events), All, All



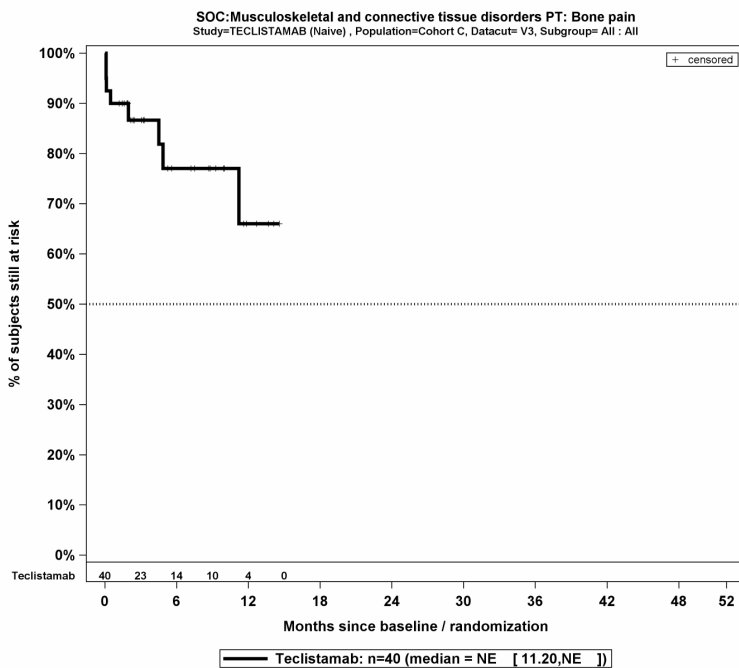
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders – PT: Arthralgia (TEAE any adverse events), All, All



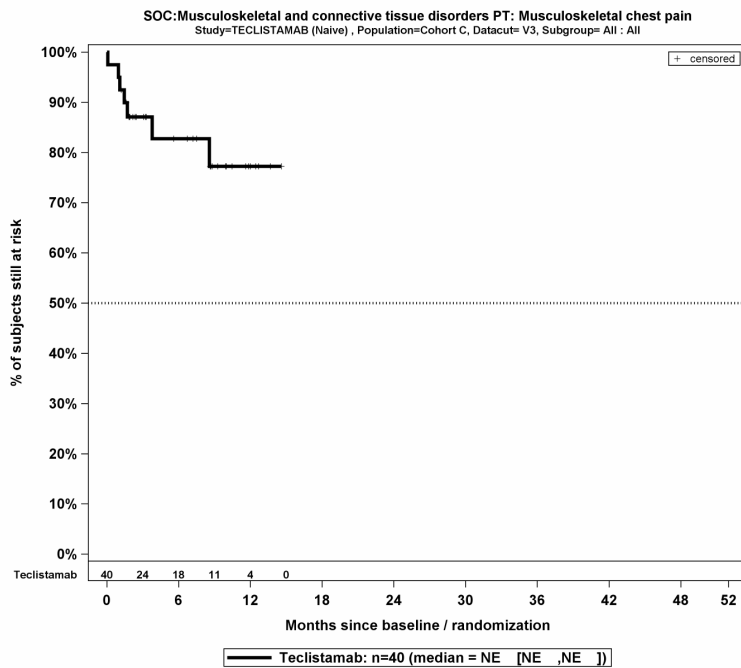
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders – PT: Back pain (TEAE any adverse events), All, All



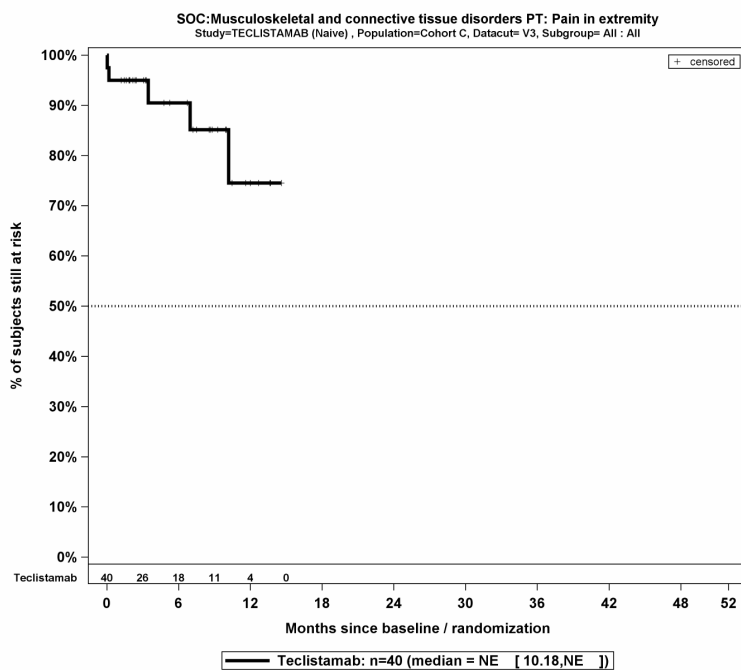
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders – PT: Bone pain (TEAE any adverse events), All, All



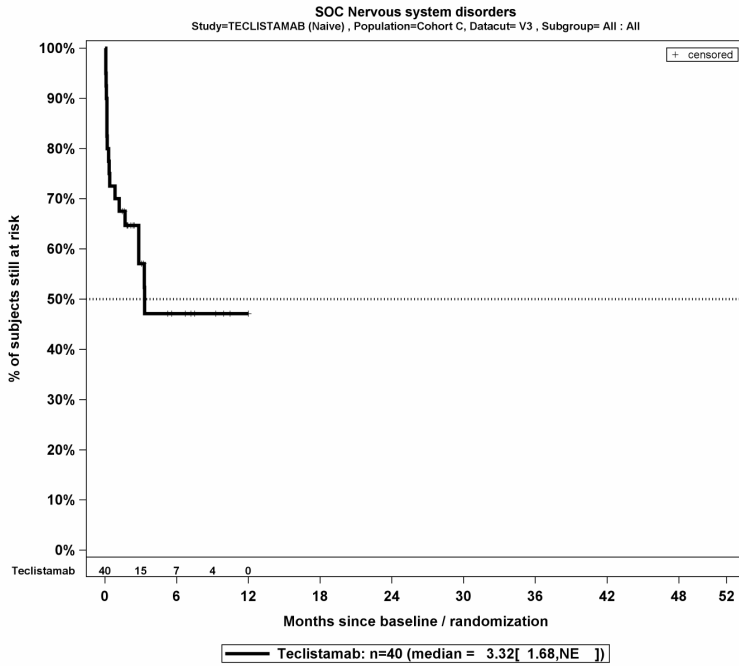
SOC: Muskuloskeletal and connective tissue disorders – PT: Muskuloskeletal chest pain (TEAE any adverse events), All, All



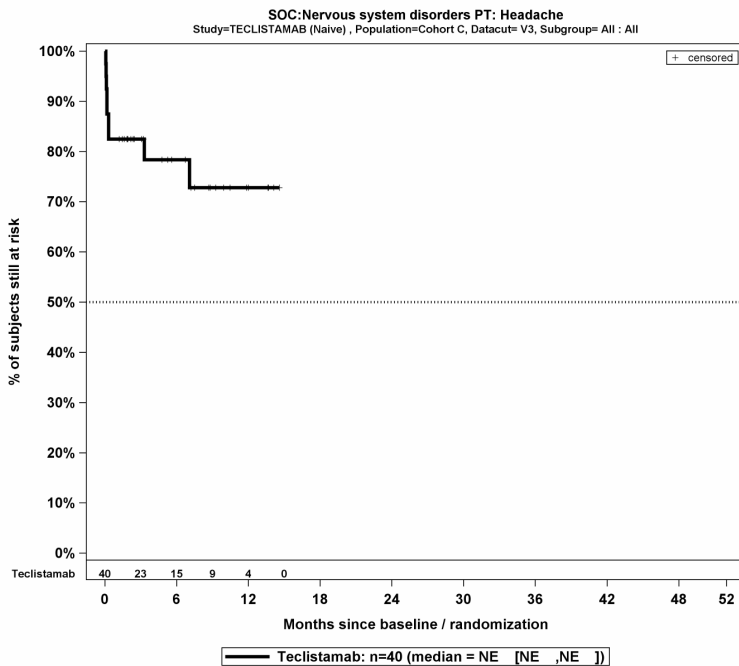
SOC: Muskuloskeletal and connective tissue disorders – PT: Pain in extremity (TEAE any adverse events), All, All



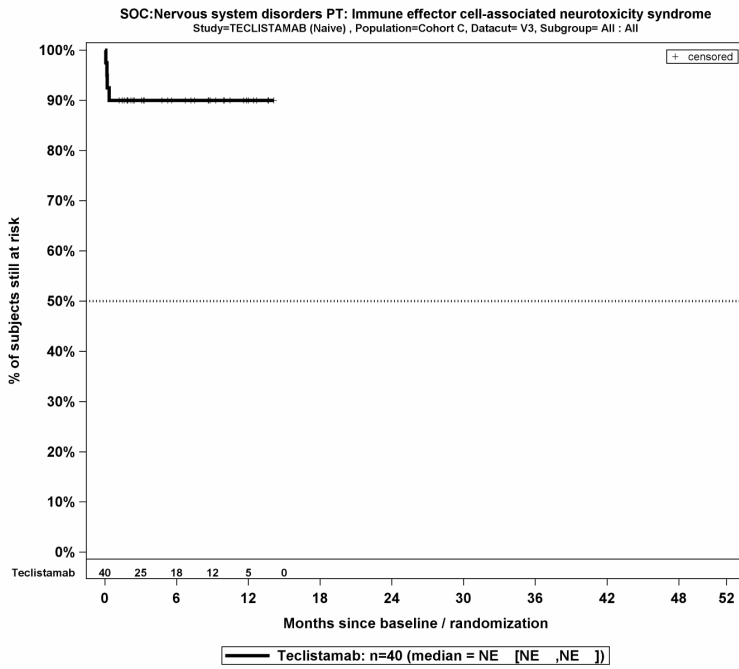
SOC: Nervous system disorders (TEAE any adverse events), All, All



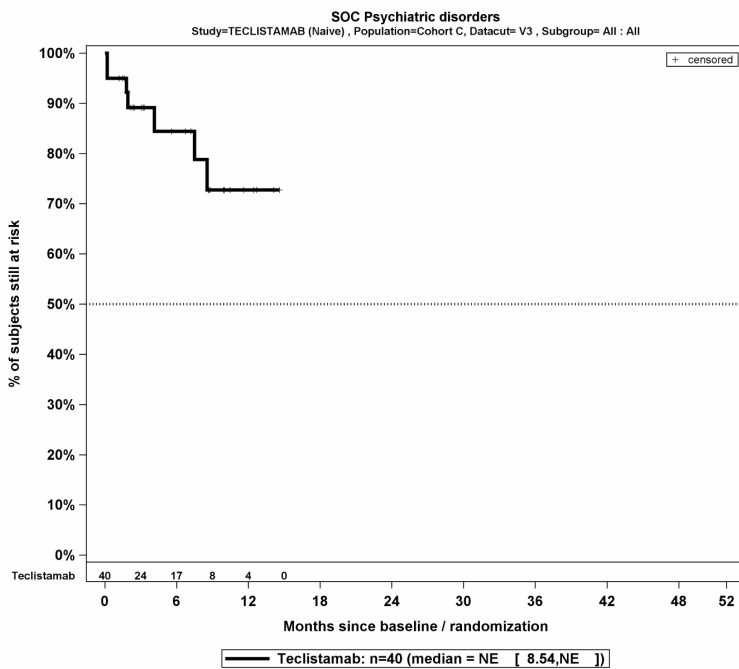
SOC: Nervous system disorders – PT: Headache (TEAE any adverse events), All, All



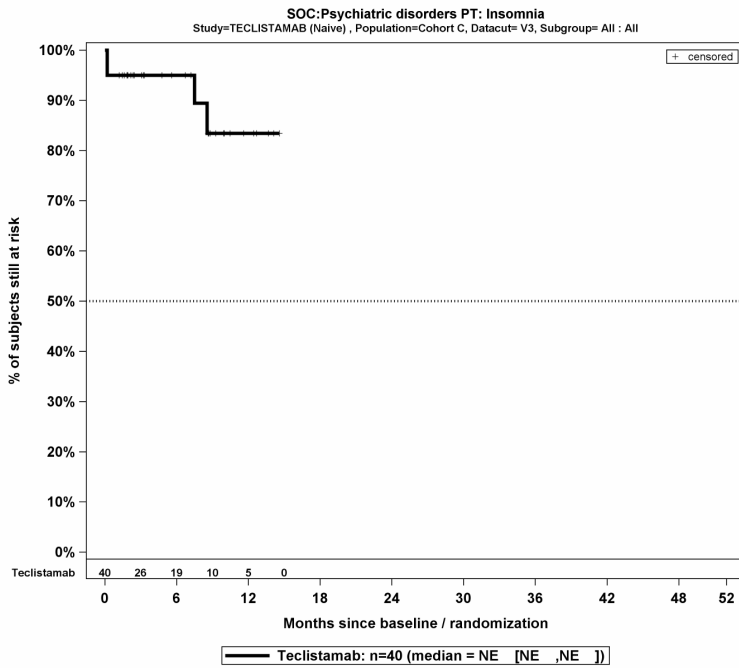
SOC: Nervous system disorders – PT: Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (TEAE any adverse events), All, All



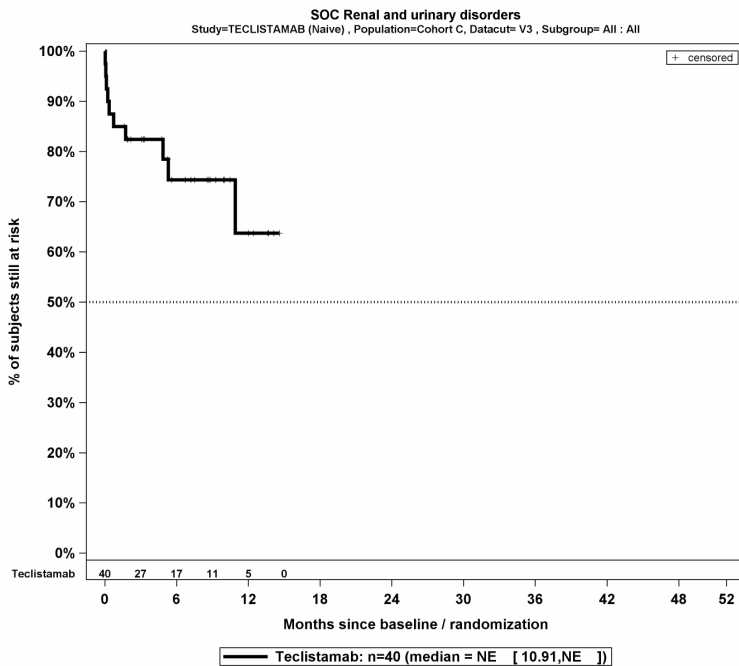
SOC: Psychiatric disorders (TEAE any adverse events), All, All



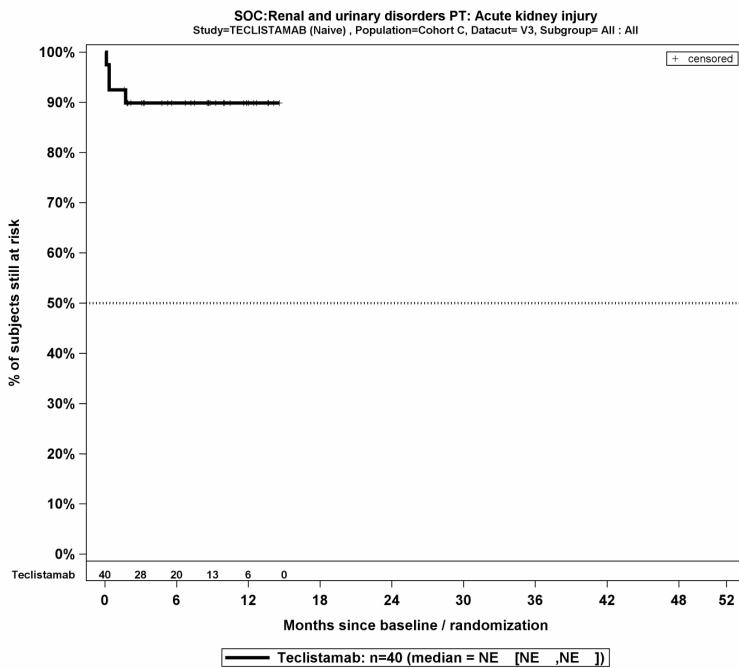
SOC: Psychiatric disorders – PT: Insomnia (TEAE any adverse events), All, All



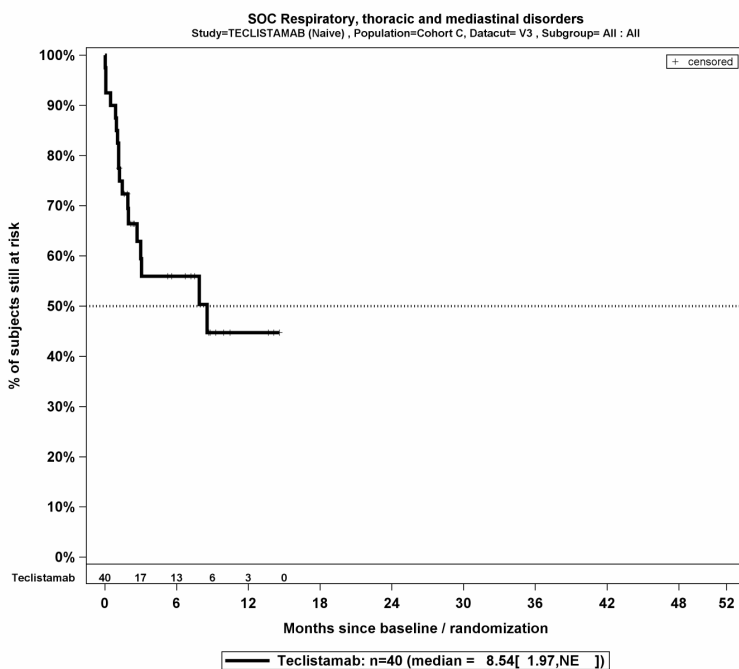
SOC: Renal and urinary disorders (TEAE any adverse events), All, All



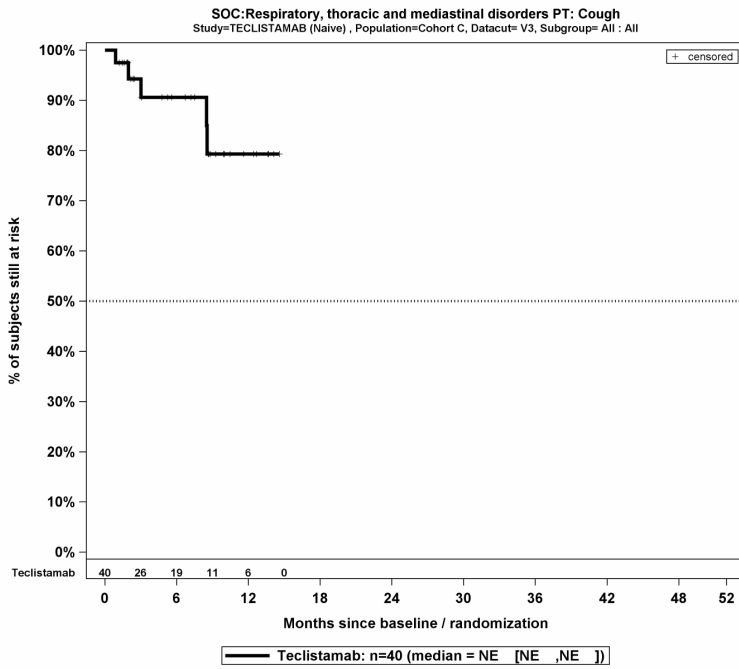
SOC: Renal and urinary disorders – PT: Acute kidney injury (TEAE any adverse events), All, All



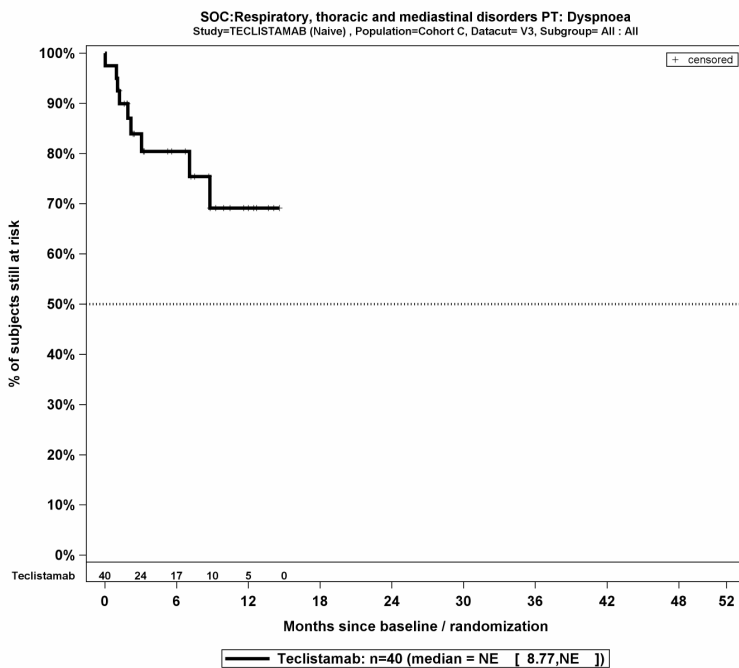
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (TEAE any adverse events), All, All



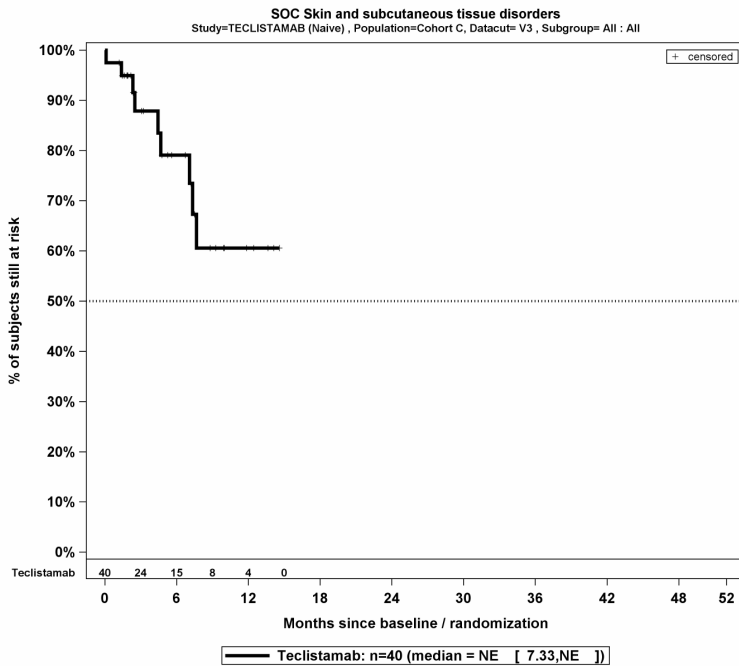
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders – PT: Cough (TEAE any adverse events), All, All



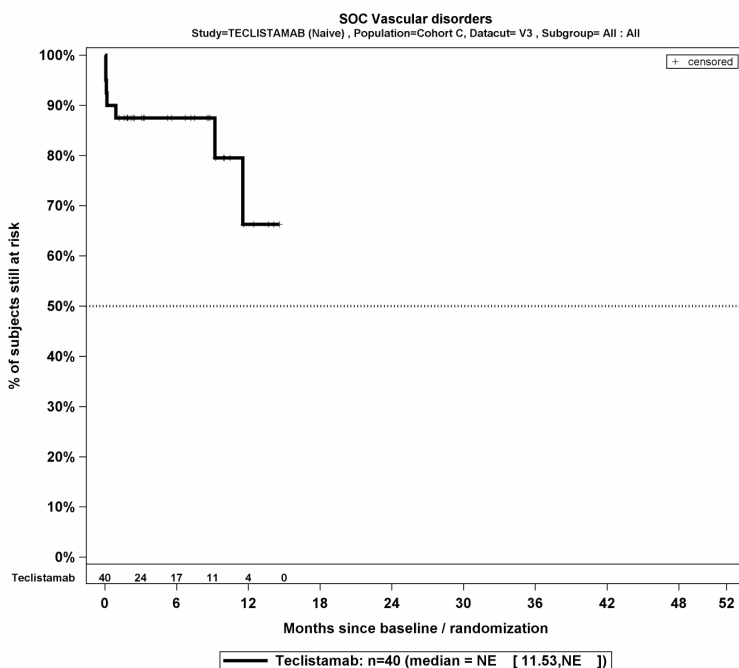
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders – PT: Dyspnoea (TEAE any adverse events), All, All



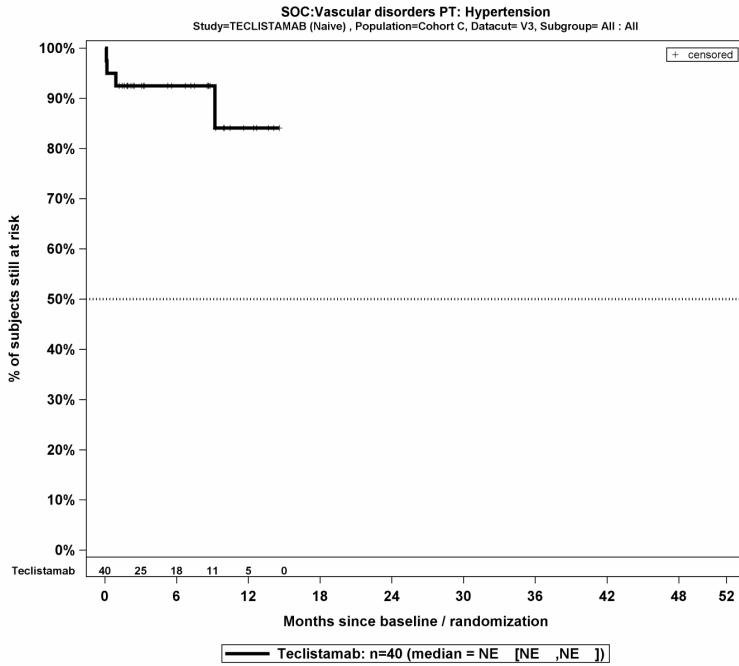
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders (TEAE any adverse events), All, All



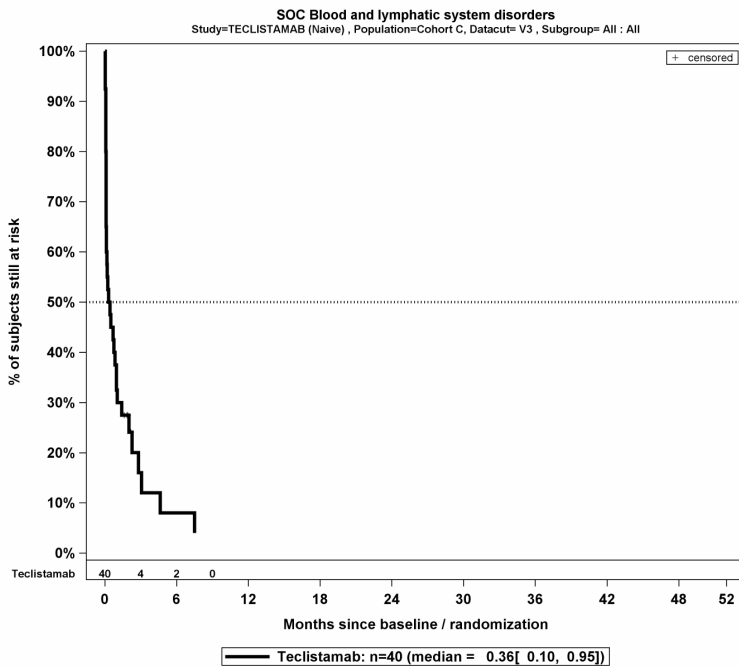
SOC: Vascular disorders (TEAE any adverse events), All, All



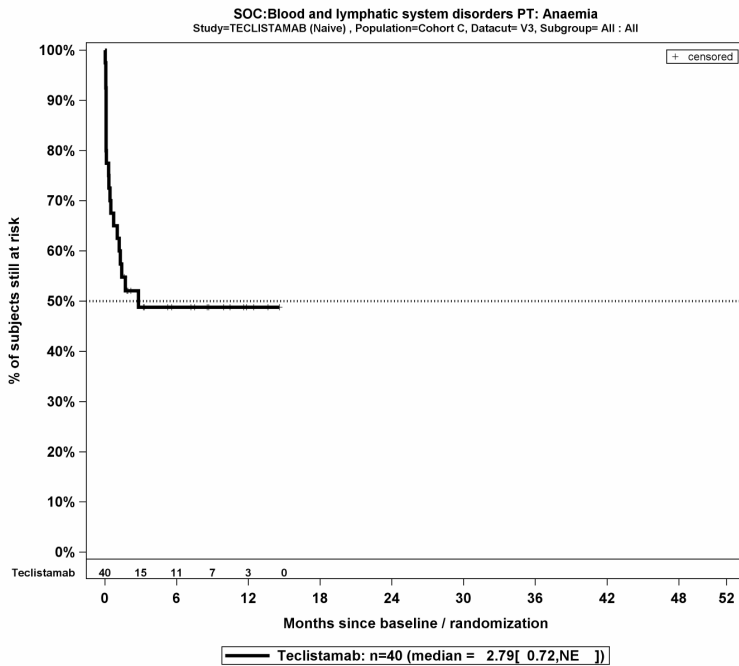
SOC: Vascular disorders – PT: Hypertension (TEAE any adverse events), All, All



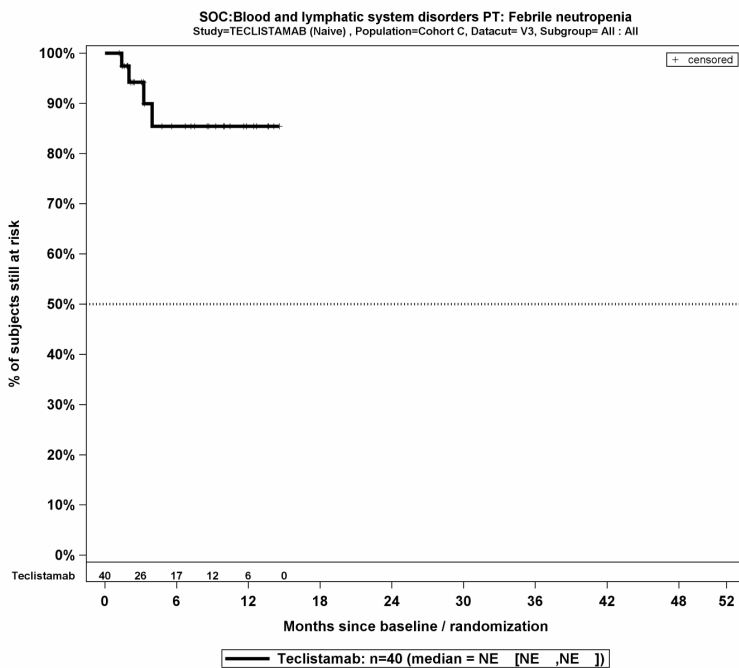
SOC: Blood and lymphatic system disorders (TEAE any adverse events), All, All



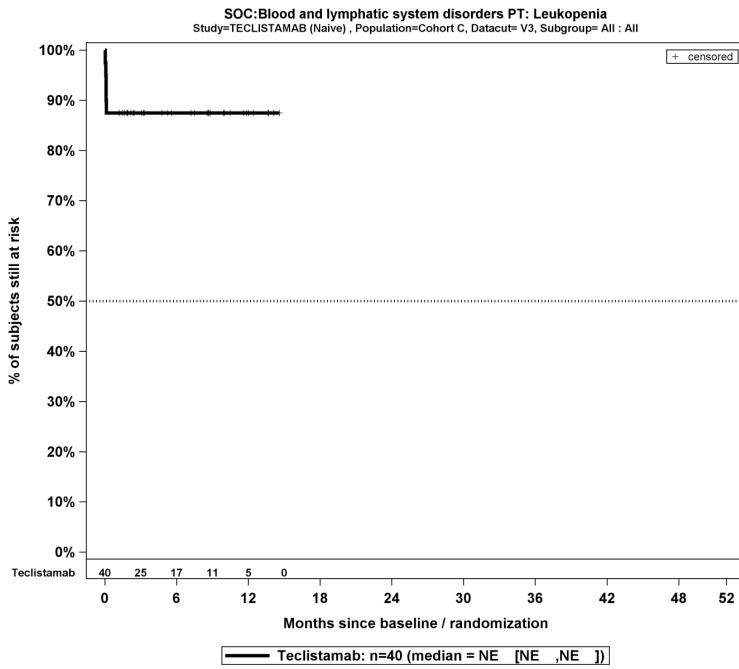
SOC: Blood and lymphatic system disorders – PT: Anaemia (TEAE any adverse events), All, All



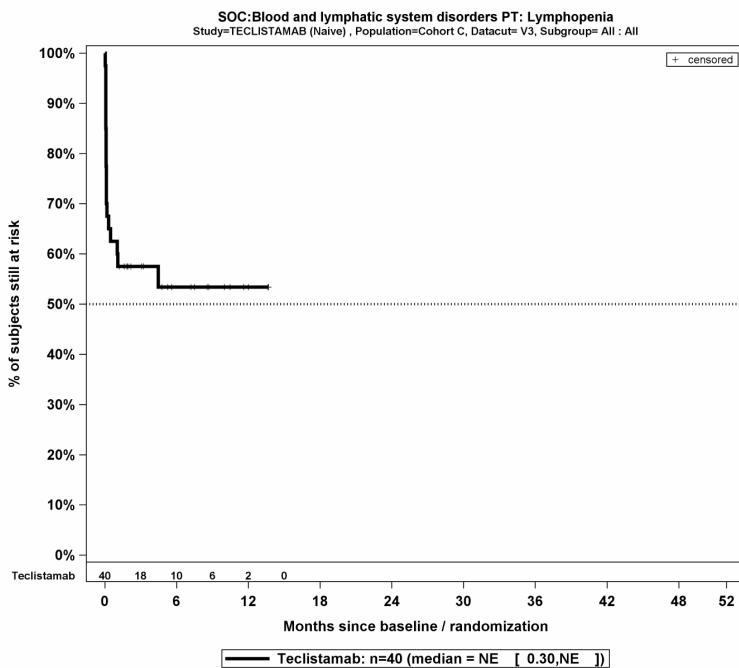
SOC: Blood and lymphatic system disorders – PT: Febrile neutropenia (TEAE any adverse events), All, All



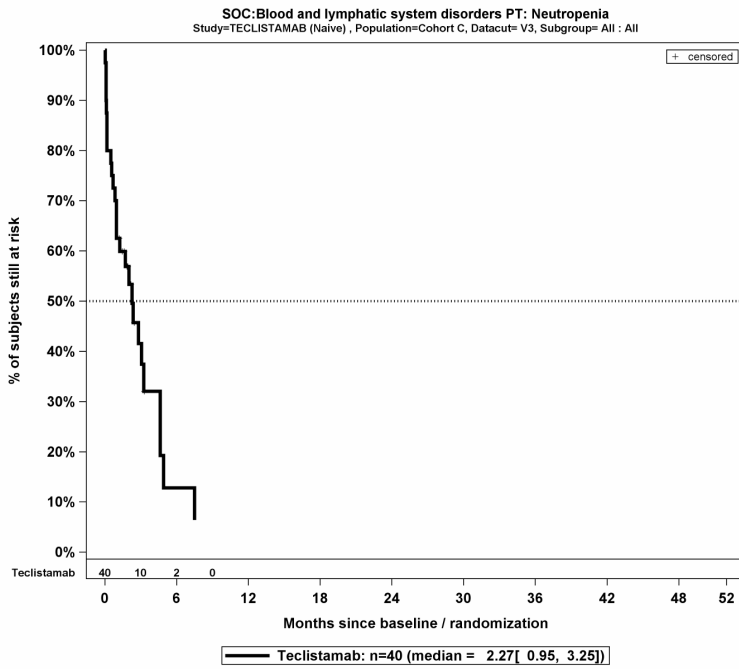
SOC: Blood and lymphatic system disorders – PT: Leukopenia (TEAE any adverse events), All, All



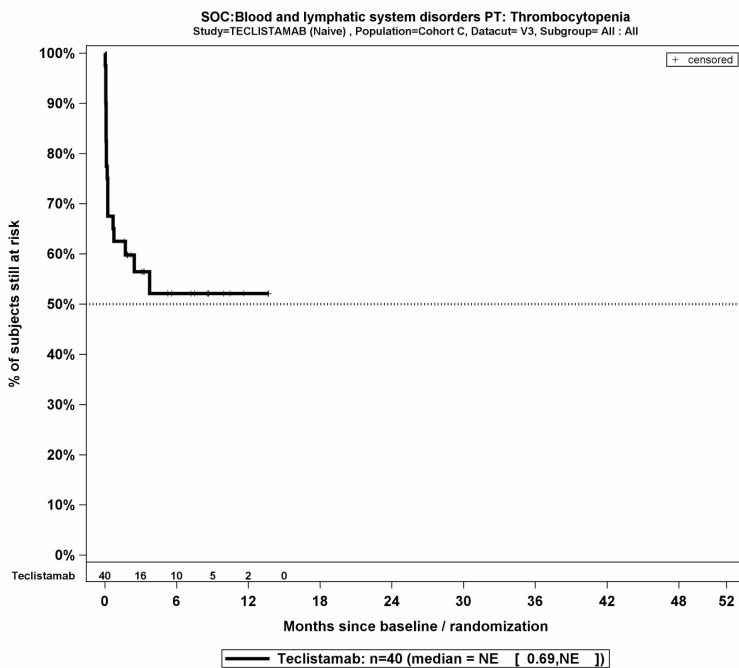
SOC: Blood and lymphatic system disorders – PT: Lymphopenia (TEAE any adverse events), All, All



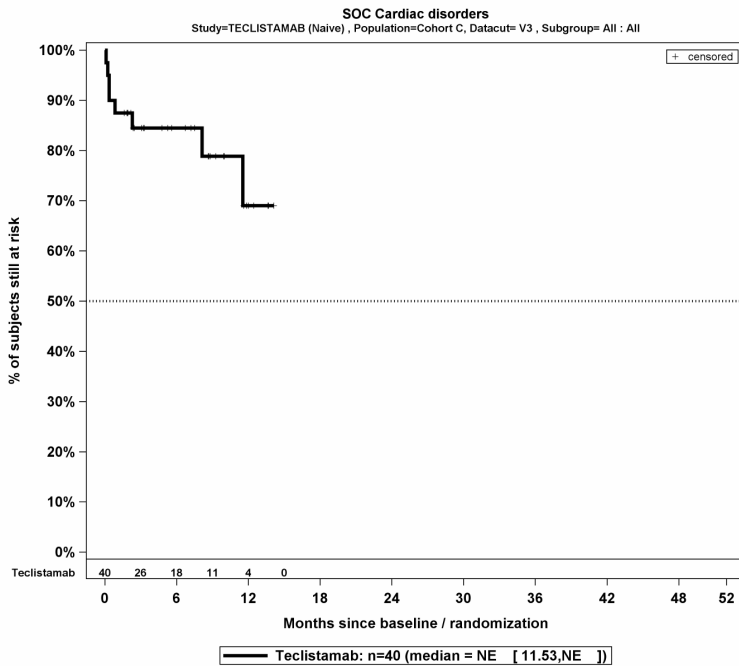
SOC: Blood and lymphatic system disorders – PT: Neutropenia (TEAE any adverse events), All, All



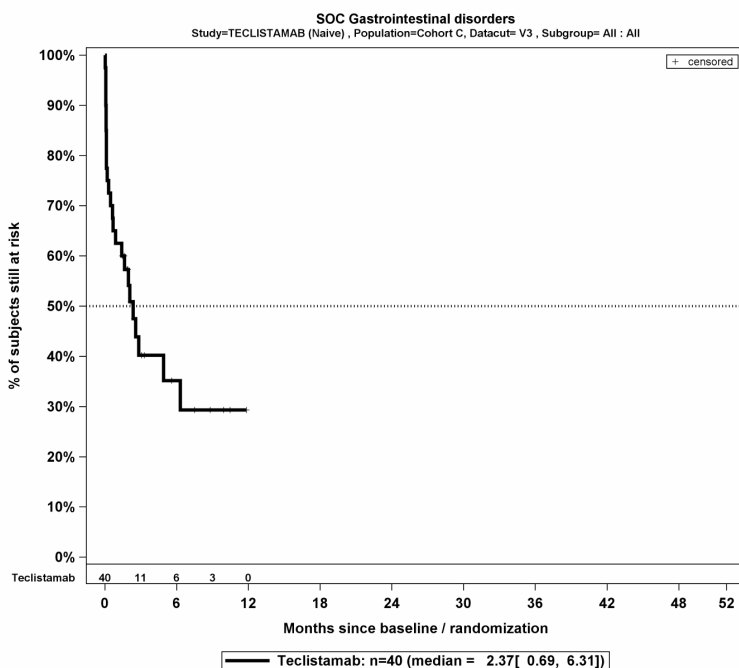
SOC: Blood and lymphatic system disorders – PT: Thrombocytopenia (TEAE any adverse events), All, All



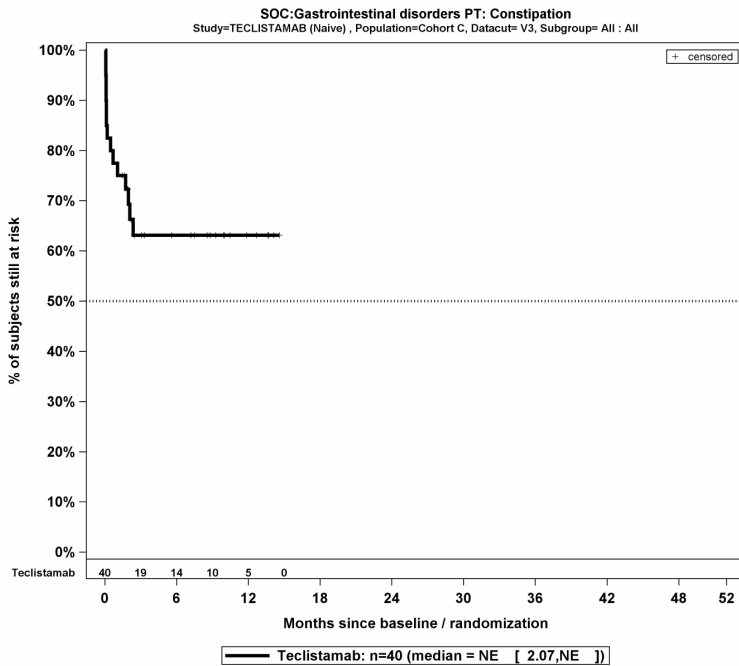
SOC: Cardiac disorders (TEAE any adverse events), All, All



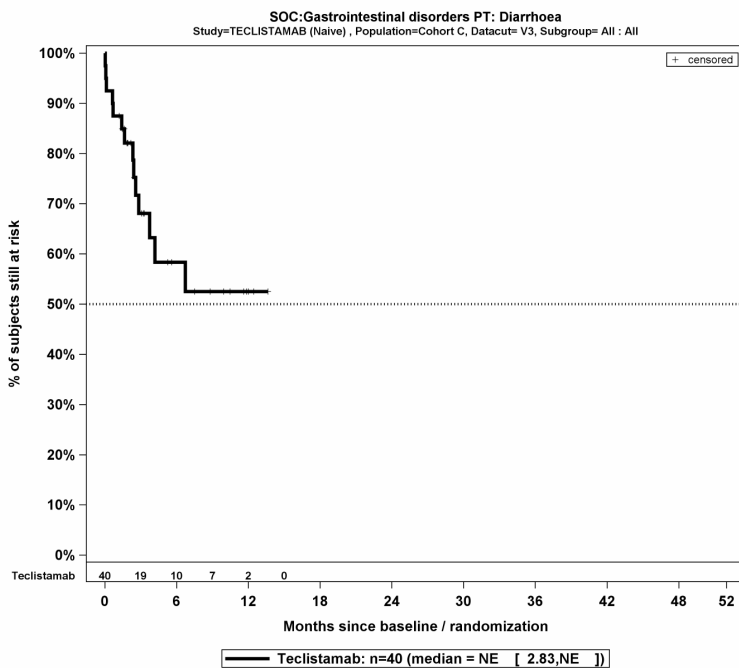
SOC: Gastrointestinal disorders (TEAE any adverse events), All, All



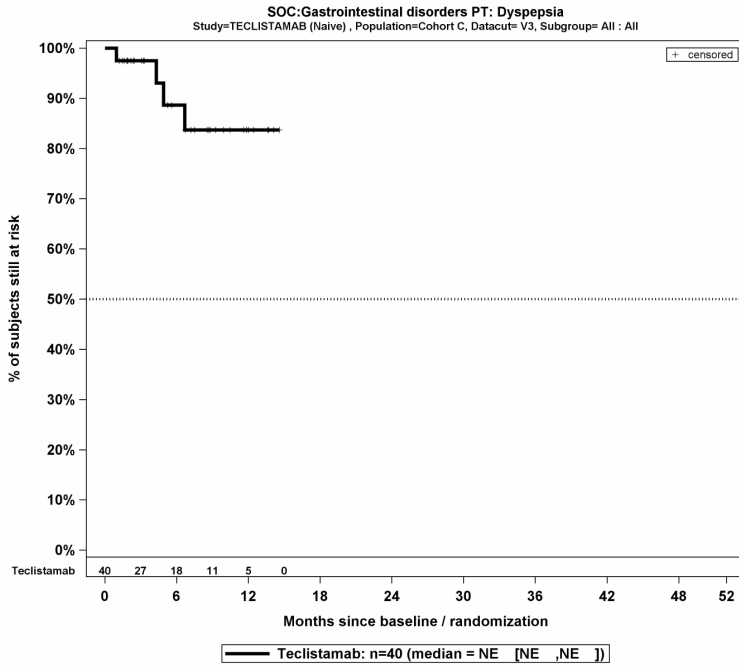
SOC: Gastrointestinal disorders – PT: Constipation (TEAE any adverse events), All, All



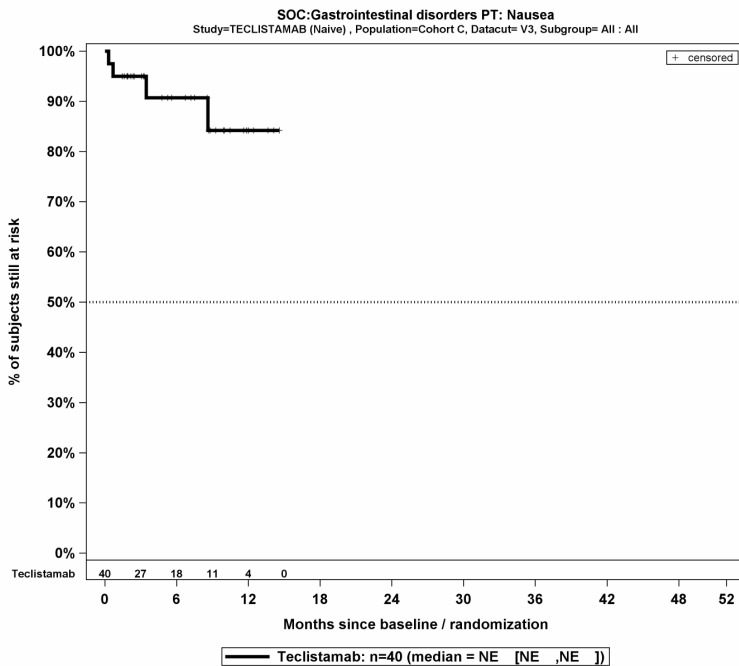
SOC: Gastrointestinal disorders – PT: Diarrhoea (TEAE any adverse events), All, All



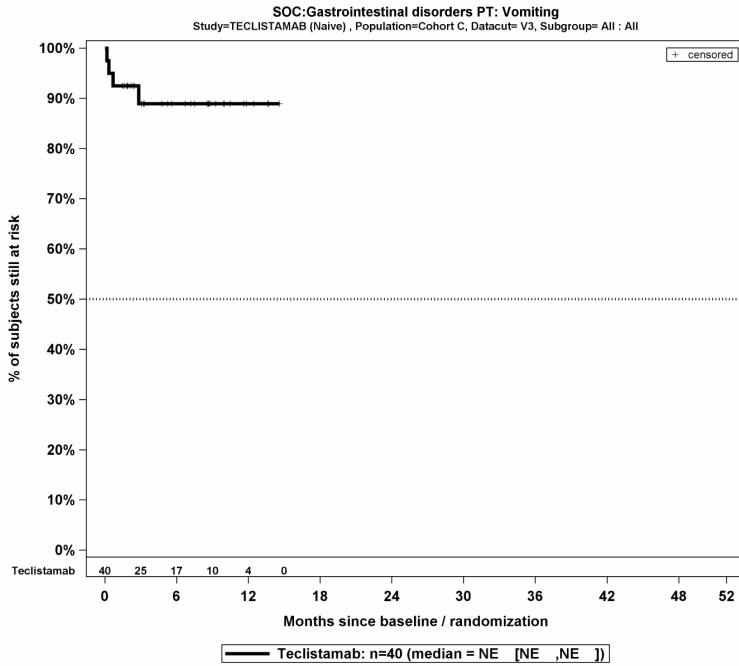
SOC: Gastrointestinal disorders – PT: Dyspepsia (TEAE any adverse events), All, All



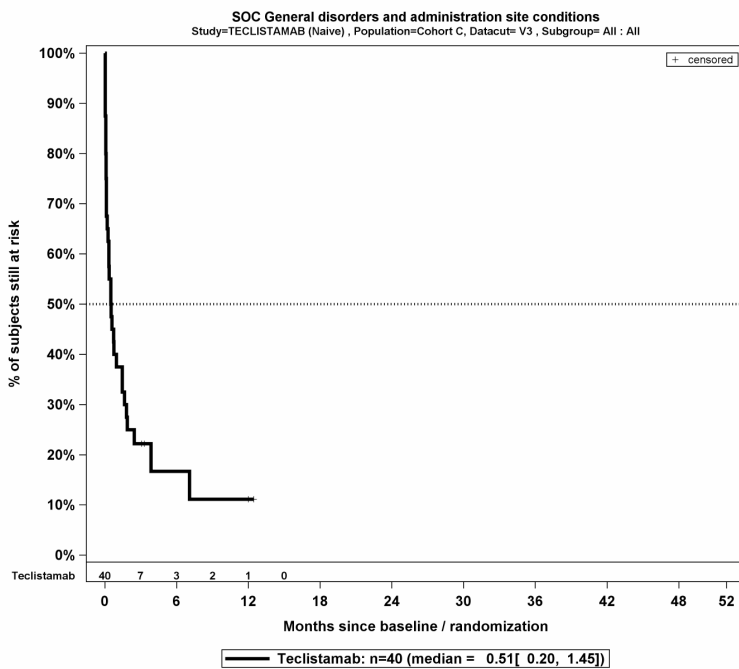
SOC: Gastrointestinal disorders – PT: Nausea (TEAE any adverse events), All, All



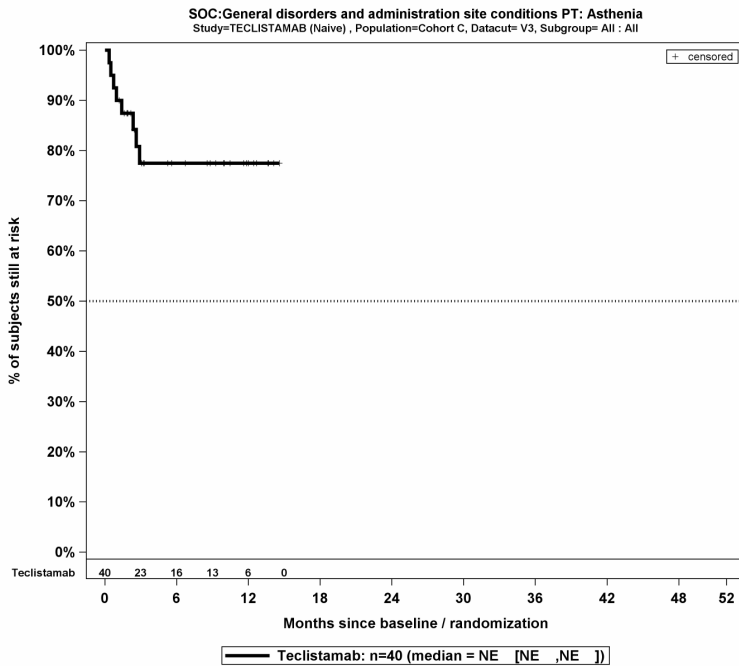
SOC: Gastrointestinal disorders – PT: Vomiting (TEAE any adverse events), All, All



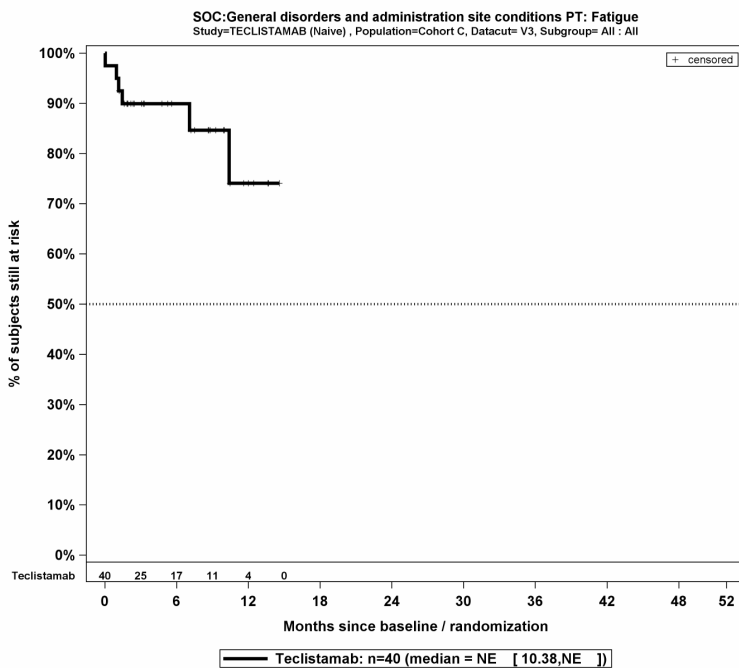
SOC: General disorders and administration site conditions (TEAE any adverse events), All, All



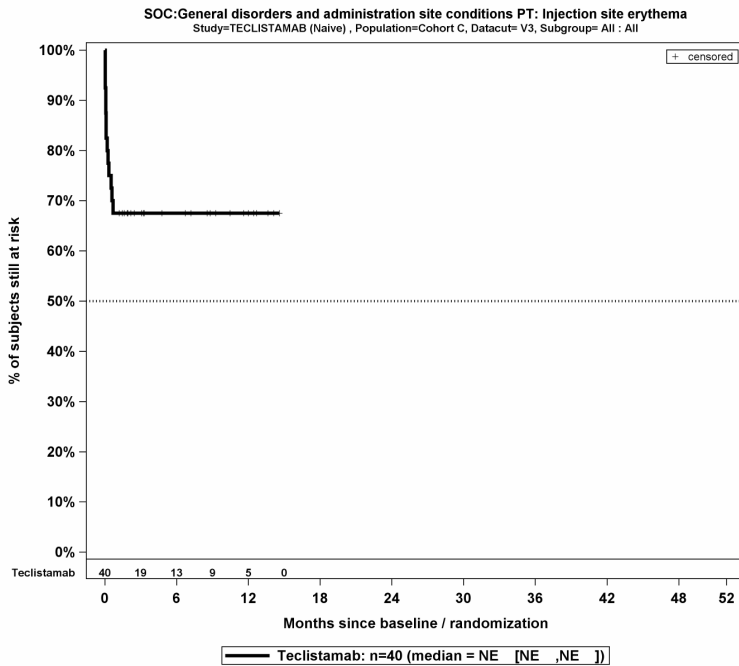
SOC: General disorders and administration site conditions – PT: Asthenia (TEAE any adverse events), All, All



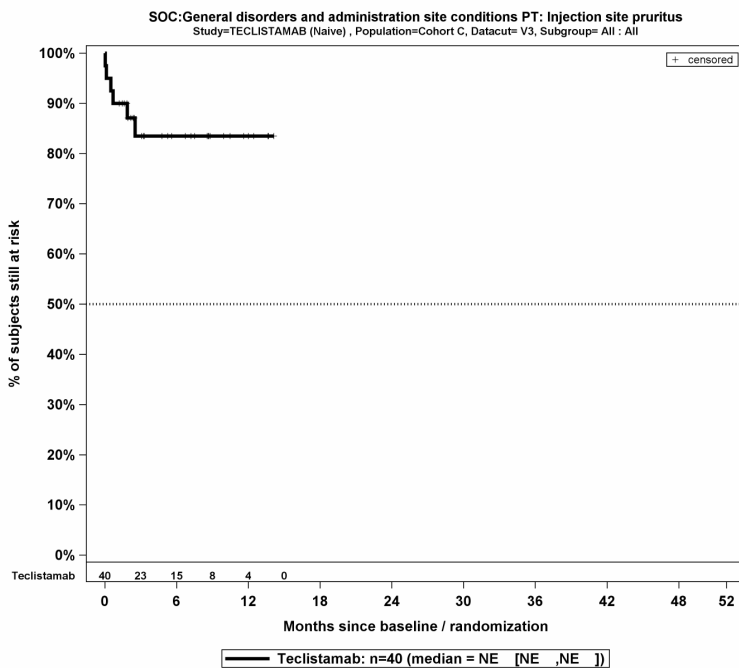
SOC: General disorders and administration site conditions – PT: Fatigue (TEAE any adverse events), All, All



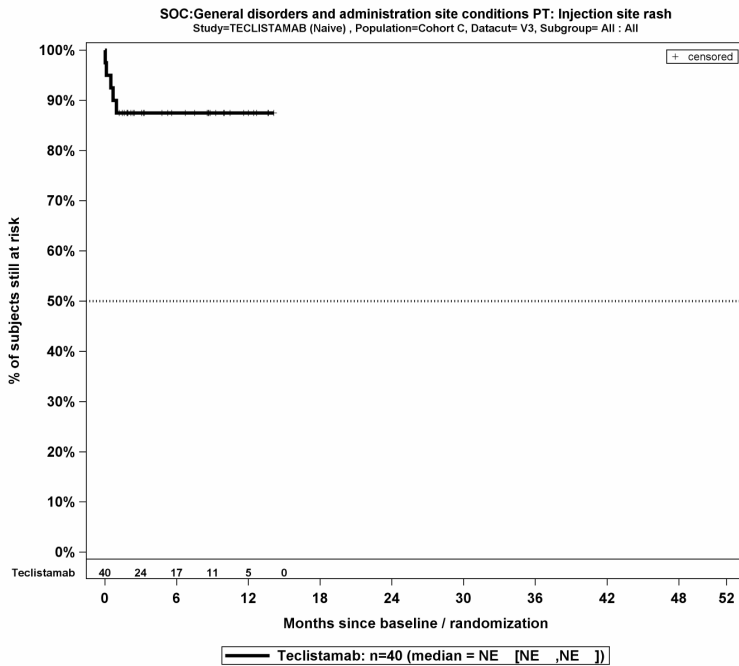
SOC: General disorders and administration site conditions – PT: Injection site erythema (TEAE any adverse events), All, All



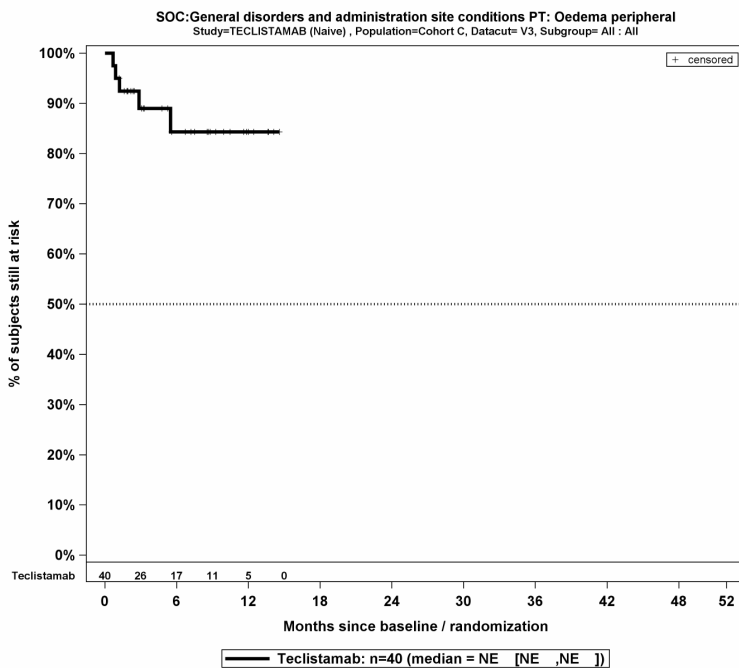
SOC: General disorders and administration site conditions – PT: Injection site pruritus (TEAE any adverse events), All, All



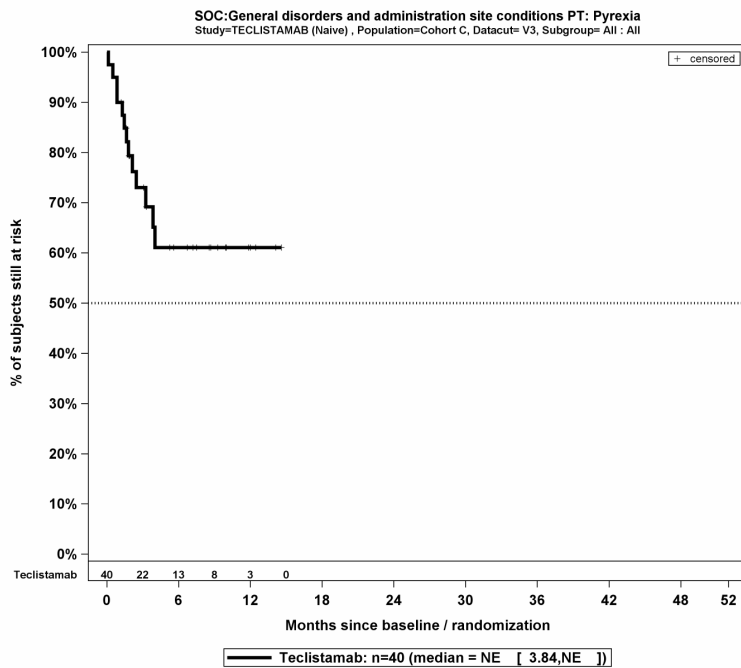
SOC: General disorders and administration site conditions – PT: Injection site rash (TEAE any adverse events), All, All



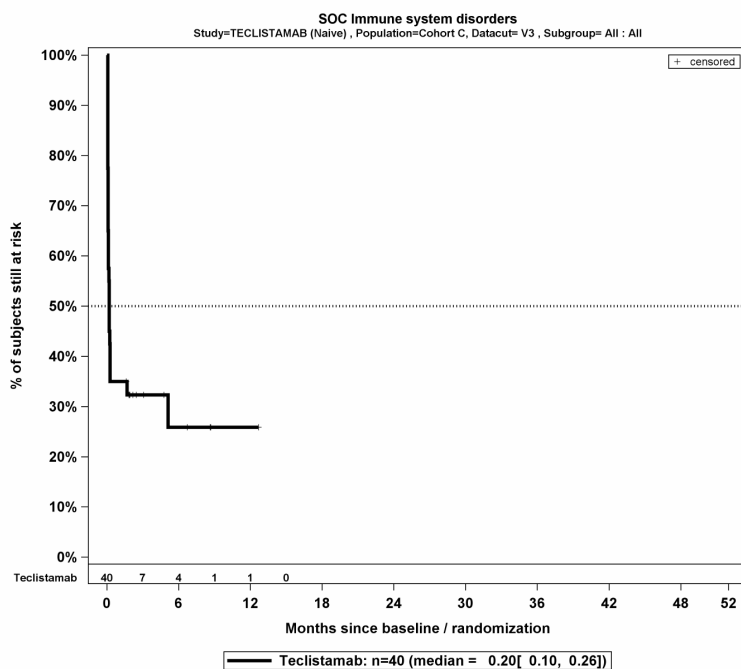
SOC: General disorders and administration site conditions – PT: Oedema peripheral (TEAE any adverse events), All, All



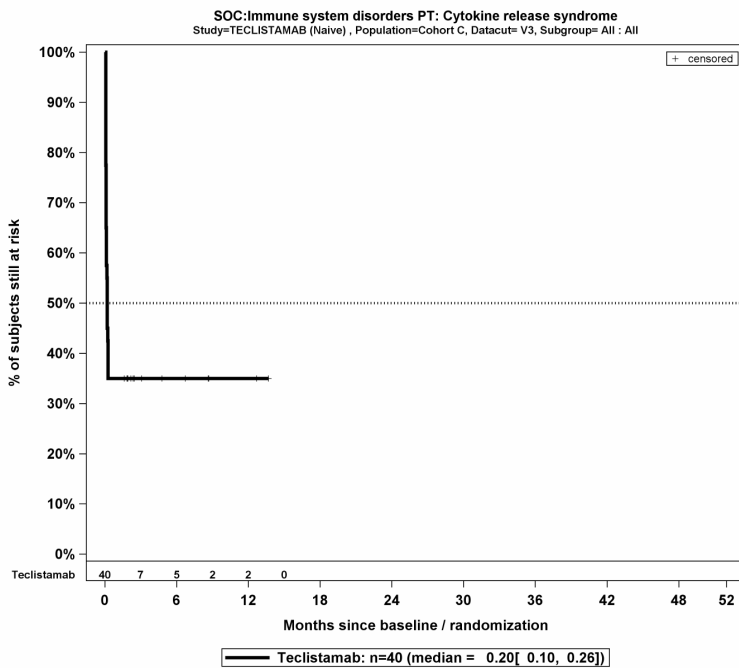
SOC: General disorders and administration site conditions – PT: Pyrexia (TEAE any adverse events), All, All



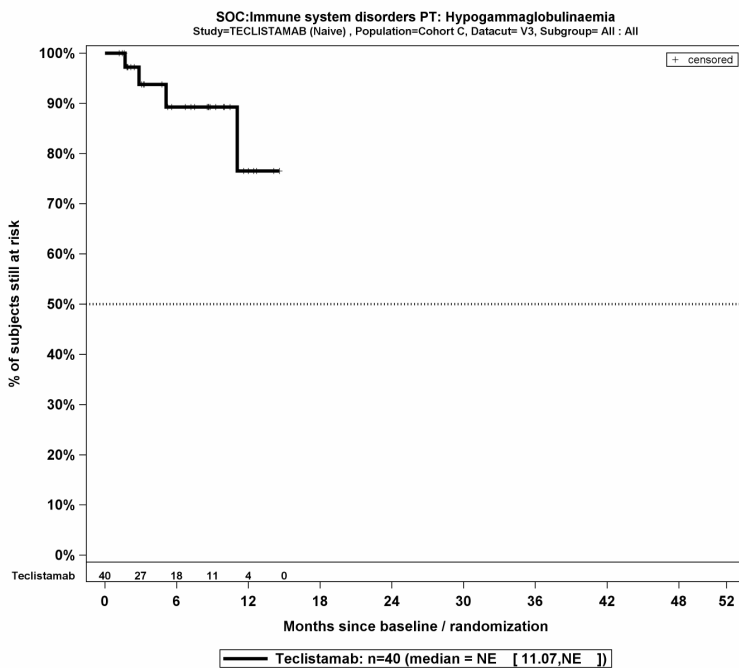
SOC: Immune system disorders (TEAE any adverse events), All, All



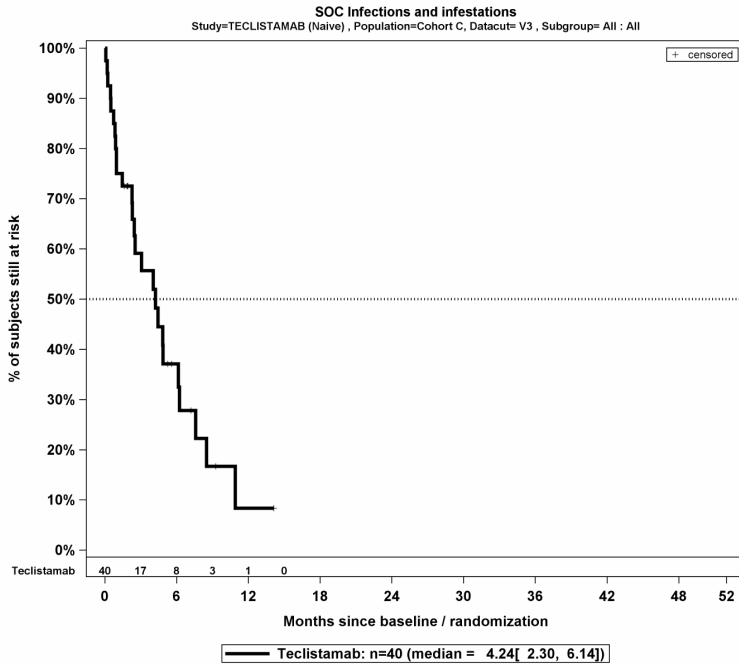
SOC: Immune system disorders – PT: Cytokine release syndrome (TEAE any adverse events), All, All



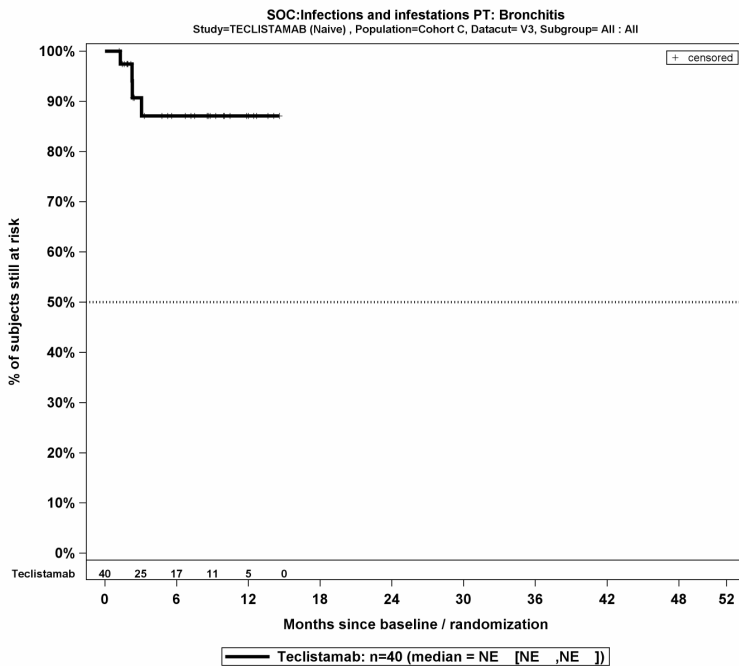
SOC: Immune system disorders – PT: Hypogammaglobulinaemia (TEAE any adverse events), All, All



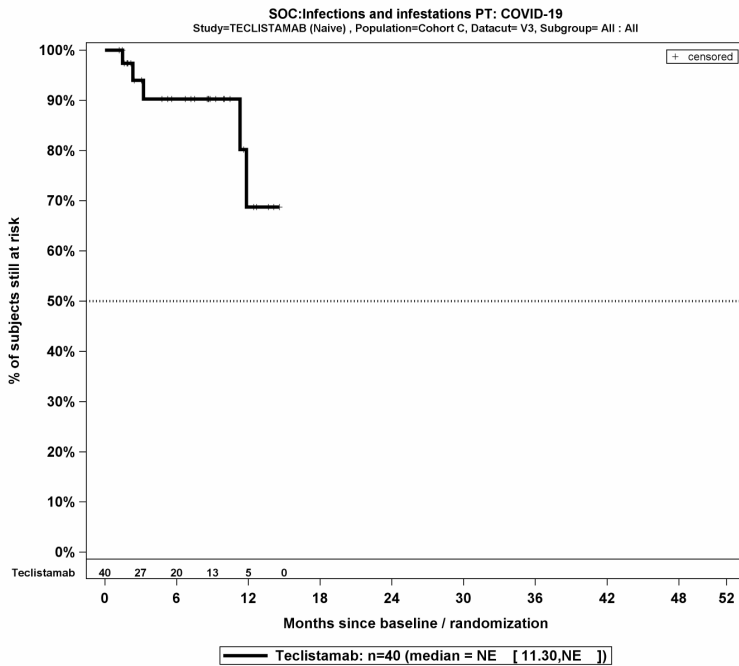
SOC: Infections and infestations (TEAE any adverse events), All, All



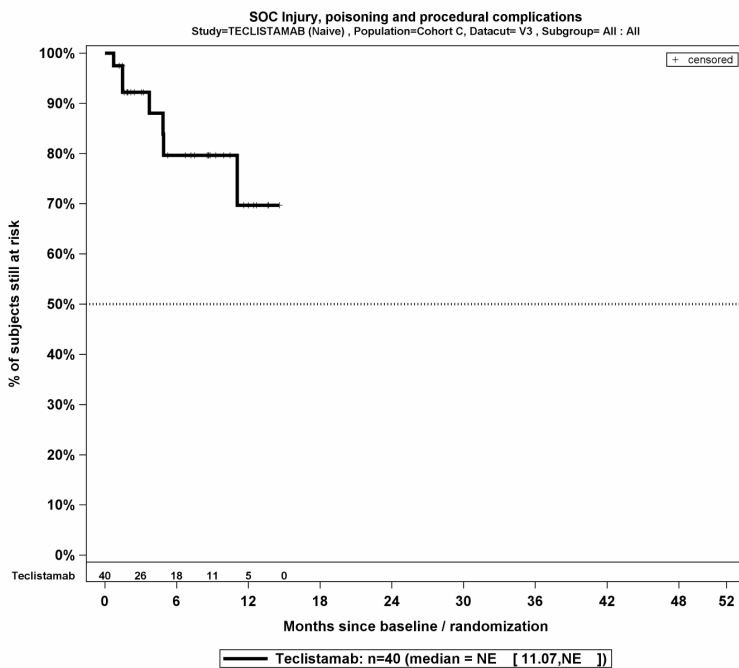
SOC: Infections and infestations – PT: Bronchitis (TEAE any adverse events), All, All



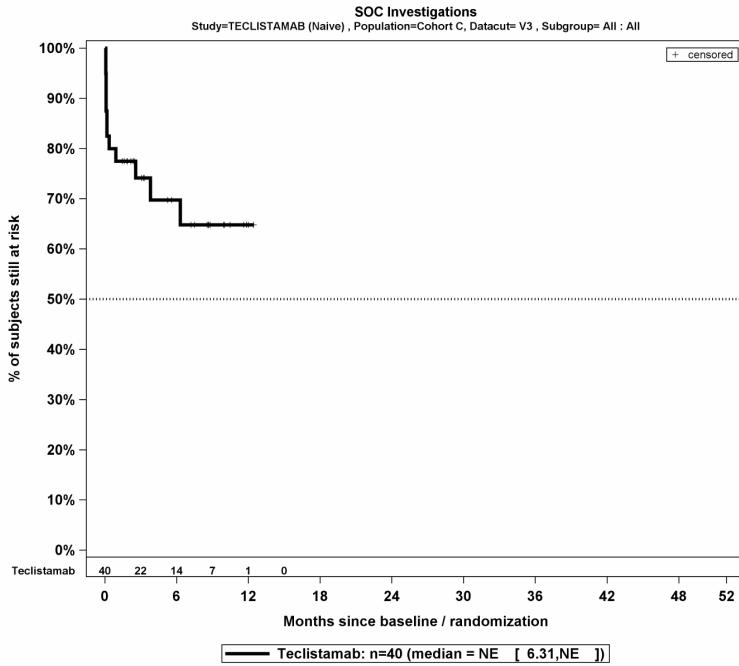
SOC: Infections and infestations – PT: COVID-19 (TEAE any adverse events), All, All



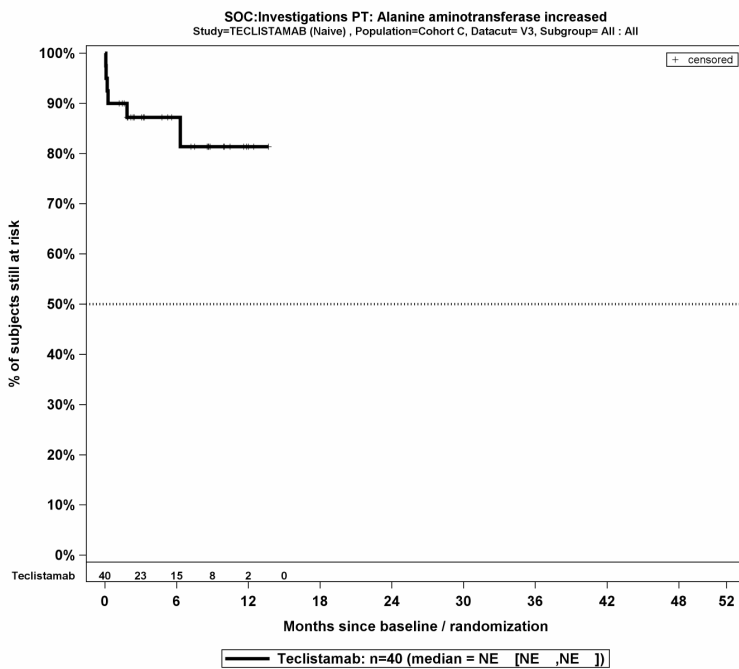
SOC: Injury, poisoning and procedural complications (TEAE any adverse events), All, All



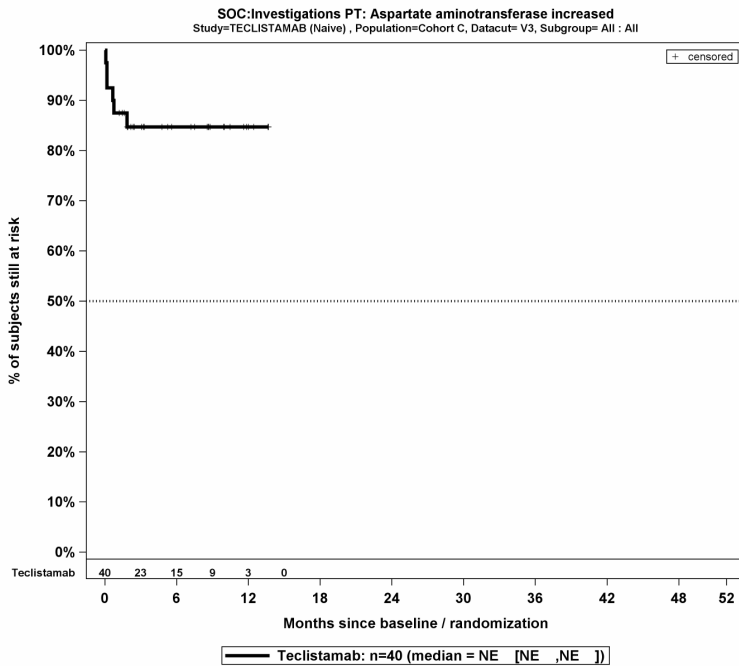
SOC: Investigations (TEAE any adverse events), All, All



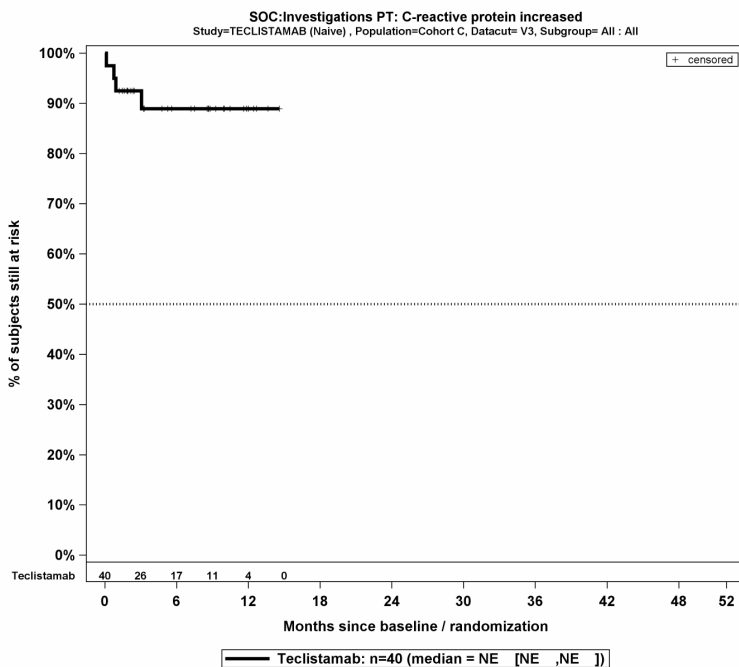
SOC: Investigations – PT: Alanine aminotransferase increased (TEAE any adverse events), All, All



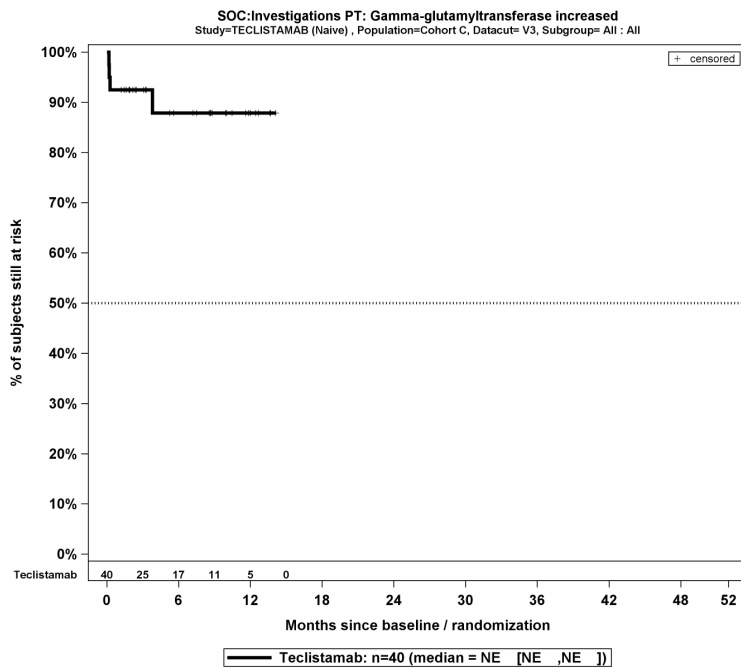
SOC: Investigations – PT: Aspartate aminotransferase increased (TEAE any adverse events), All, All



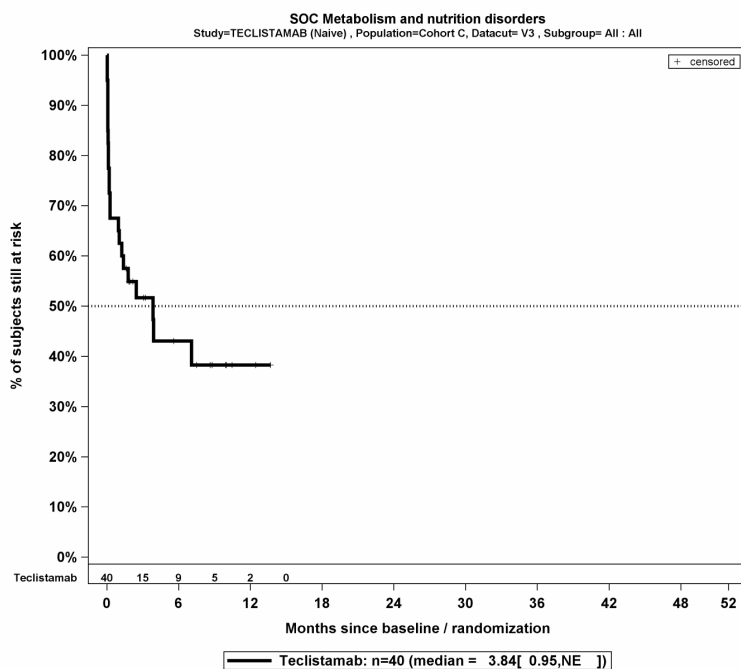
SOC: Investigations – PT: C-reactive protein increased (TEAE any adverse events), All, All



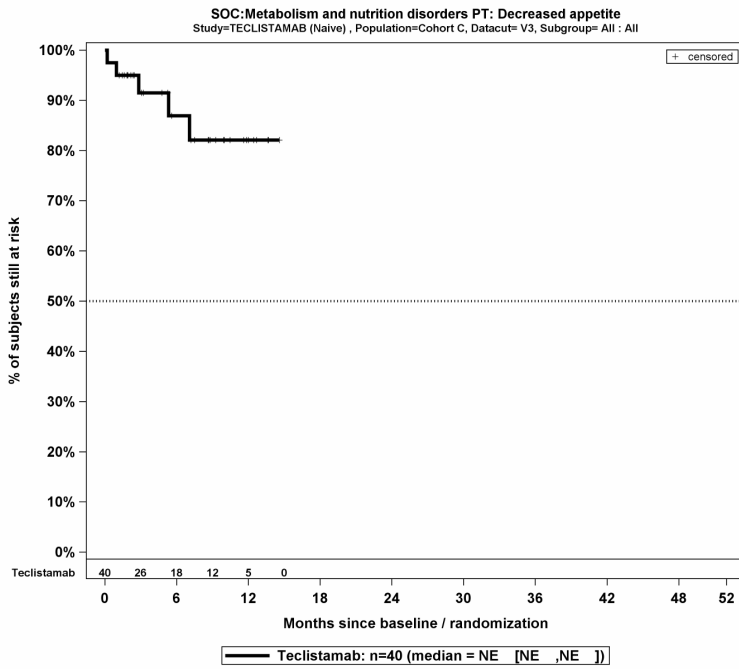
SOC: Investigations – PT: Gamma-glutamyltransferase increased (TEAE any adverse events), All, All



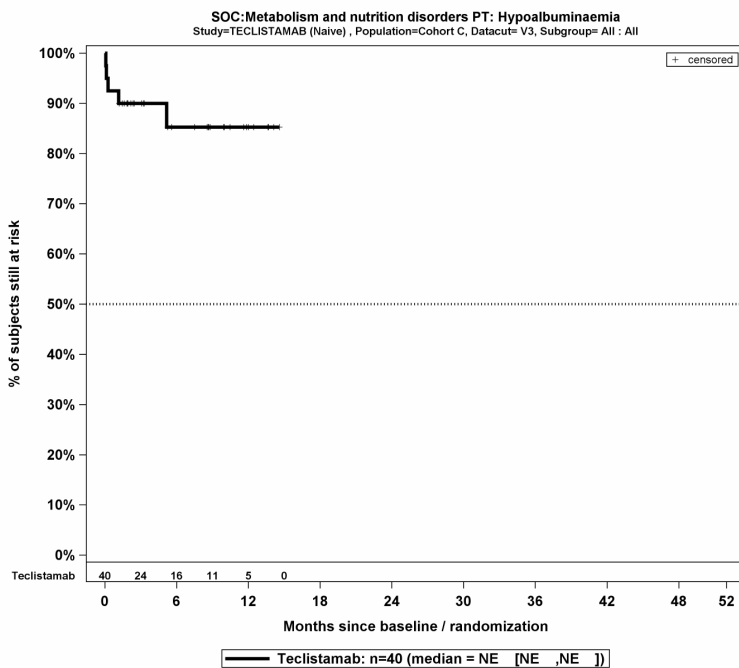
SOC: Metabolism and nutrition disorders (TEAE any adverse events), All, All



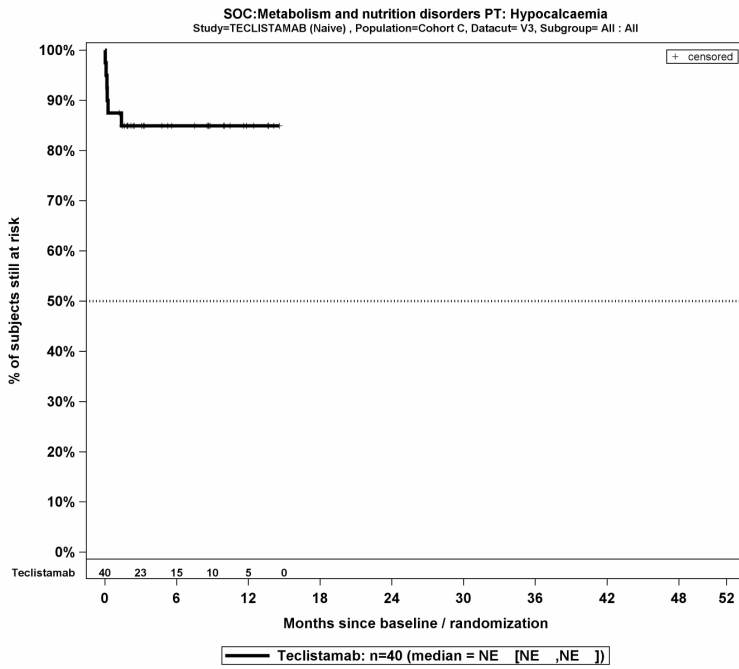
SOC: Metabolism and nutrition disorders – PT: Decreased appetite (TEAE any adverse events), All, All



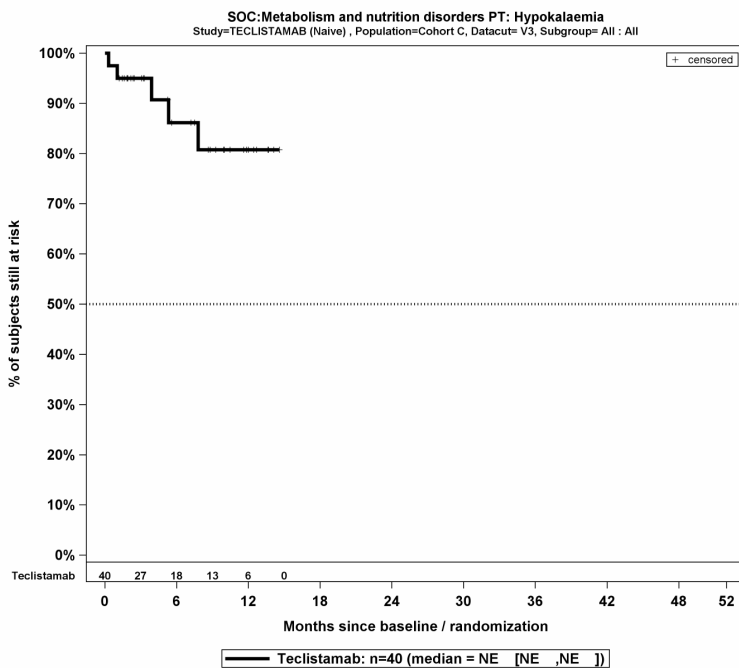
SOC: Metabolism and nutrition disorders – PT: Hypoalbuminaemia (TEAE any adverse events), All, All



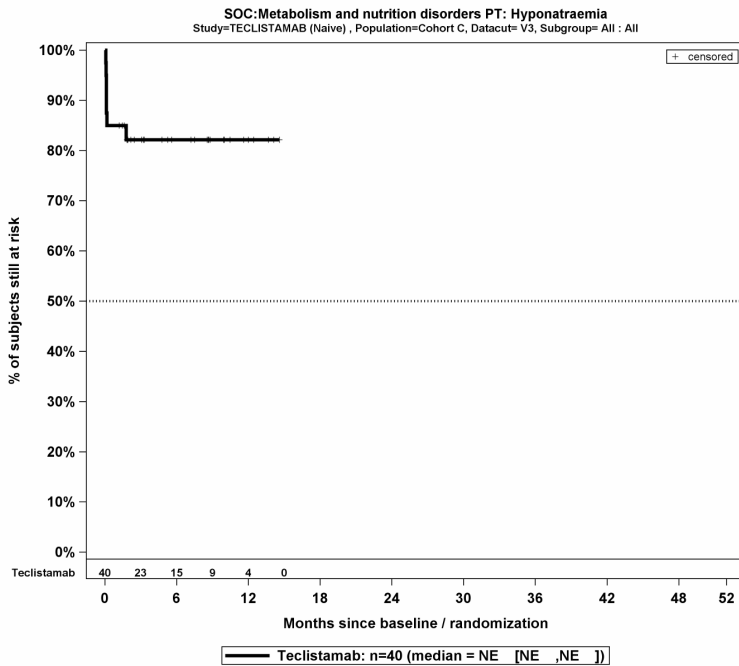
SOC: Metabolism and nutrition disorders – PT: Hypocalcaemia (TEAE any adverse events), All, All



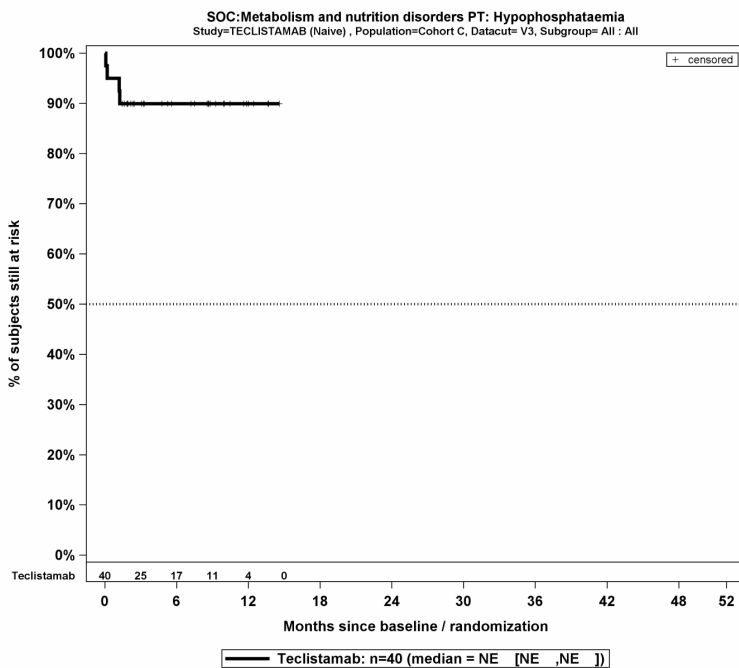
SOC: Metabolism and nutrition disorders – PT: Hypokalaemia (TEAE any adverse events), All, All



SOC: Metabolism and nutrition disorders – PT: Hyponatraemia (TEAE any adverse events), All, All

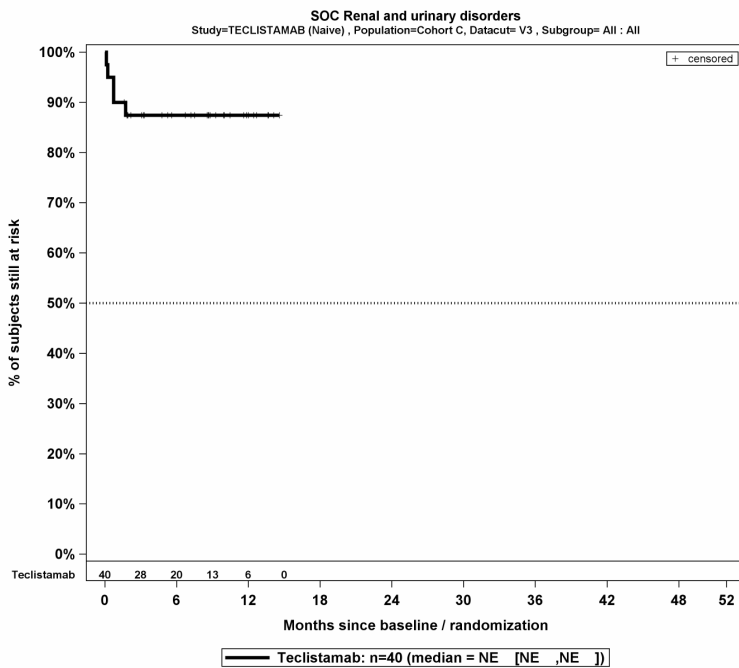


SOC: Metabolism and nutrition disorders – PT: Hypophosphataemia (TEAE any adverse events), All, All

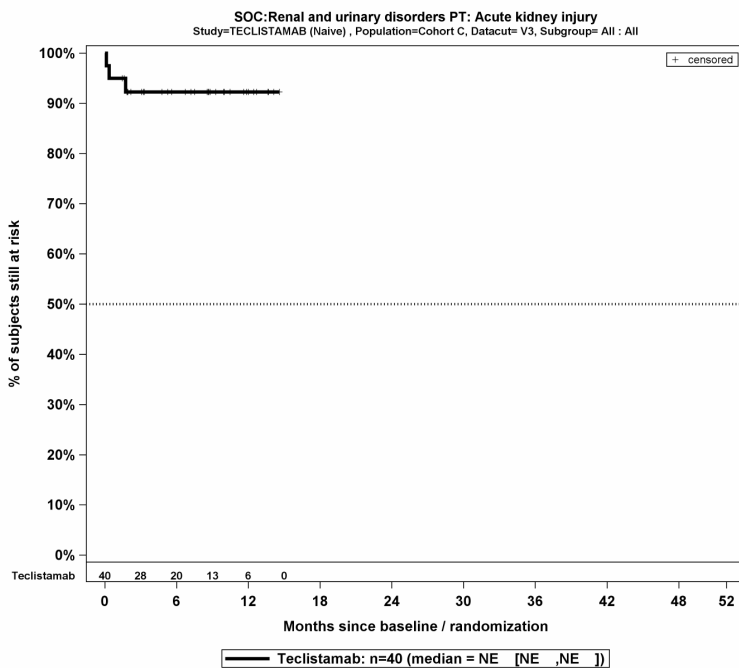


Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

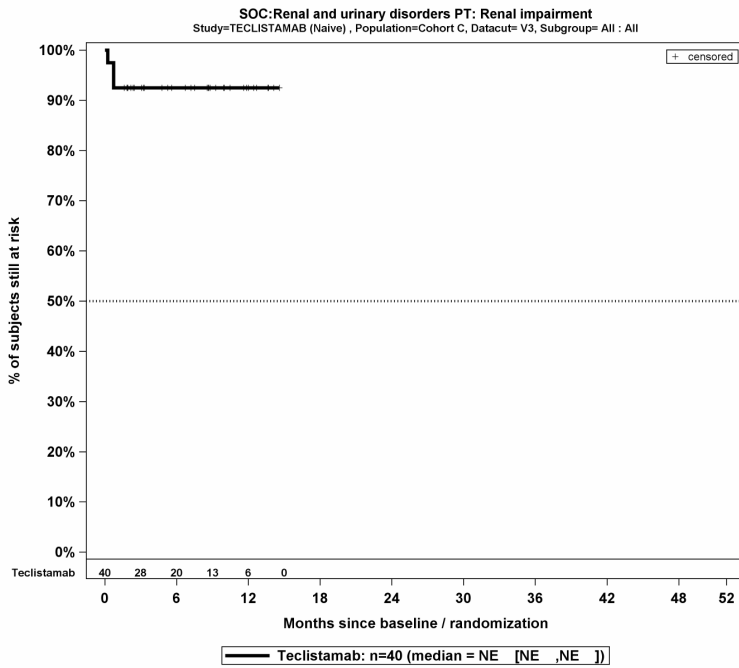
SOC: Renal and urinary disorders (AE Grade ≥ 3), All, All



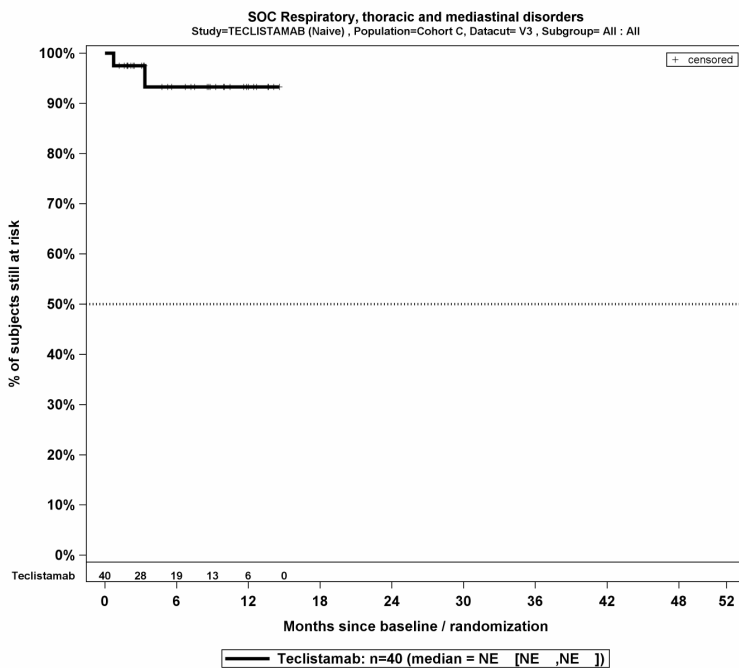
SOC: Renal and urinary disorders – PT: Acute kidney injury (AE Grade ≥ 3), All, All



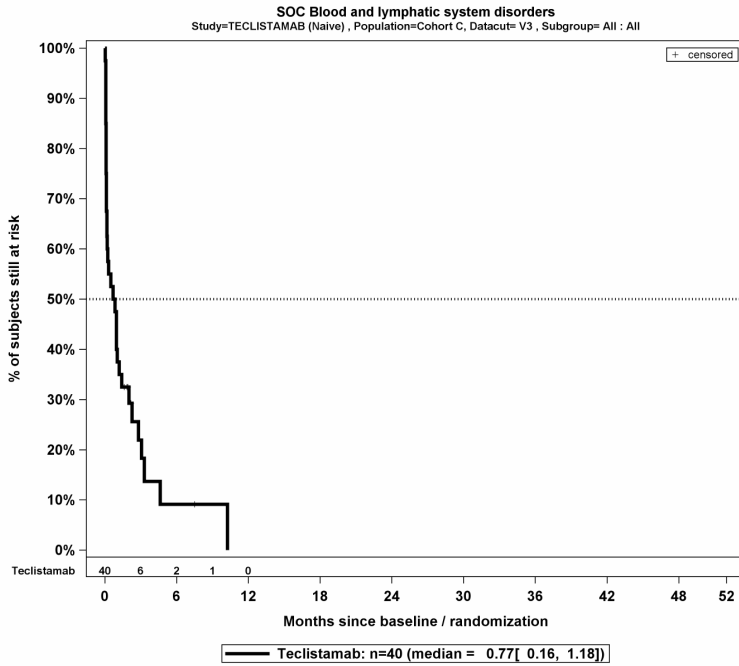
SOC: Renal and urinary disorders – PT: Renal impairment (AE Grade ≥ 3), All, All



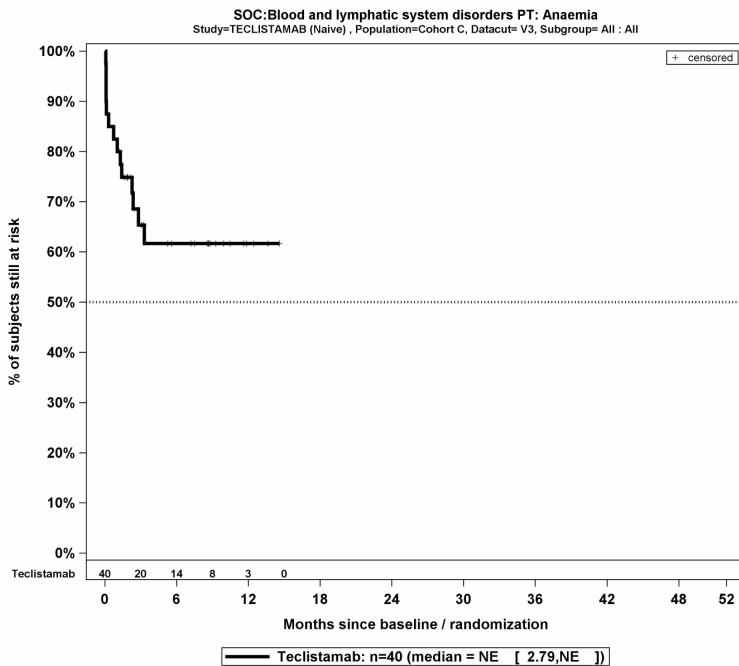
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (AE Grade ≥ 3), All, All



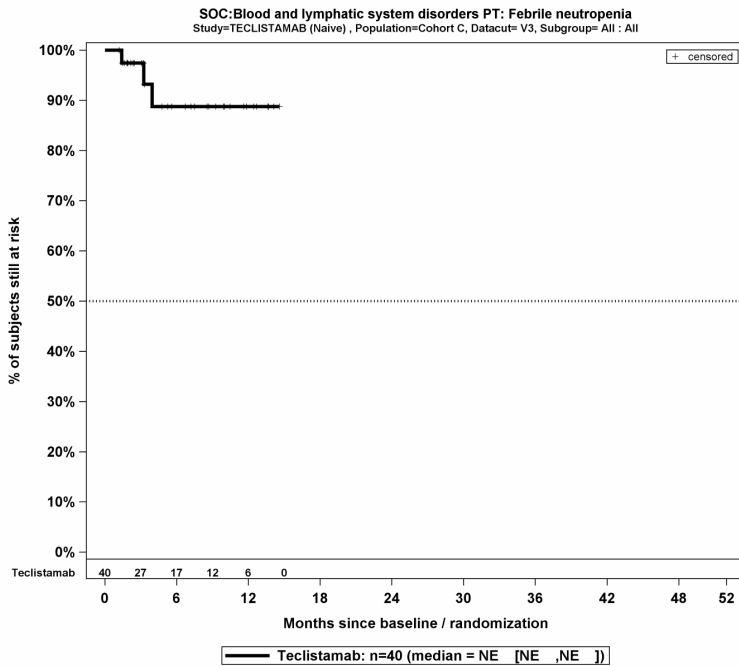
SOC: Blood and lymphatic system disorders (AE Grade ≥ 3), All, All



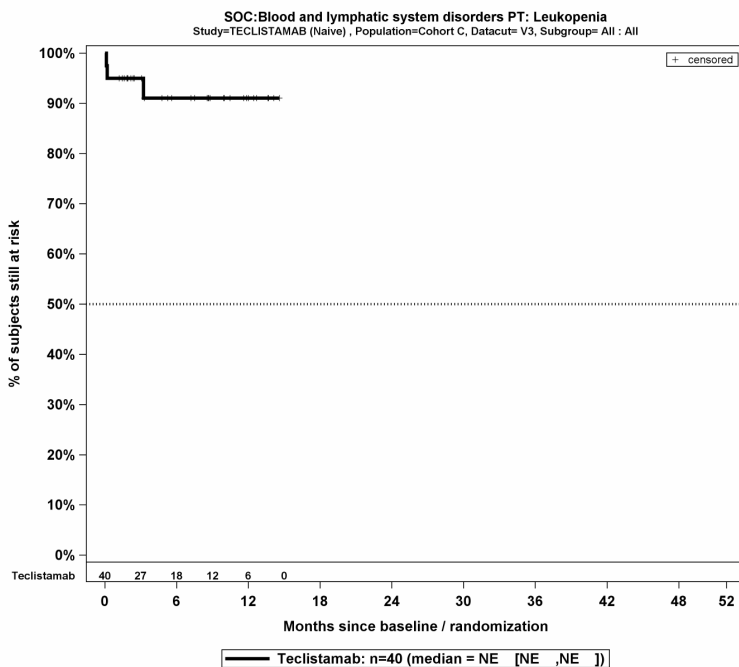
SOC: Blood and lymphatic system disorders – PT: Anaemia (AE Grade ≥ 3), All, All



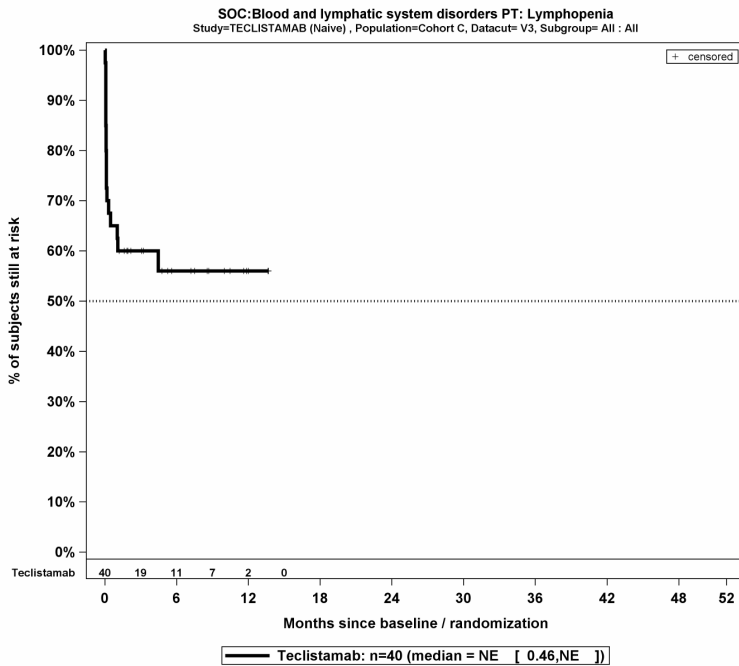
SOC: Blood and lymphatic system disorders – PT: Febrile neutropenia (AE Grade ≥ 3), All, All



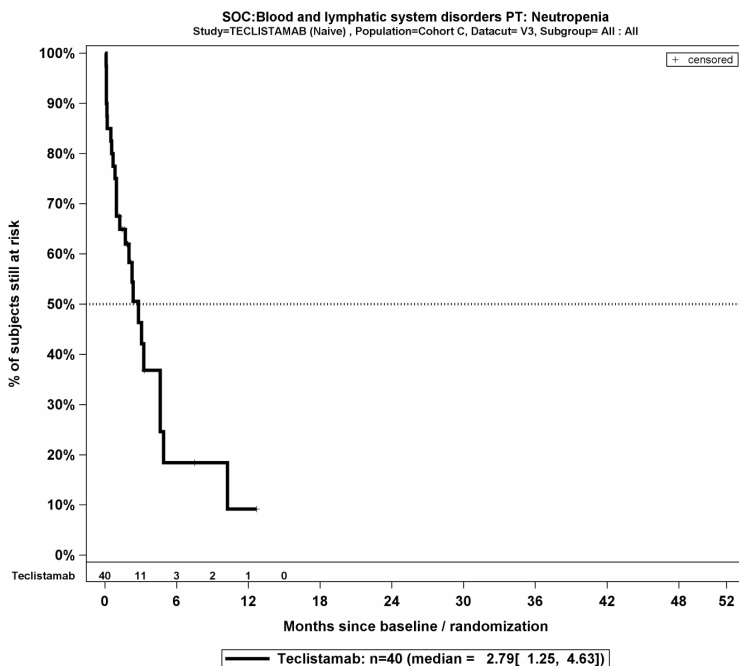
SOC: Blood and lymphatic system disorders – PT: Leukopenia (AE Grade ≥ 3), All, All



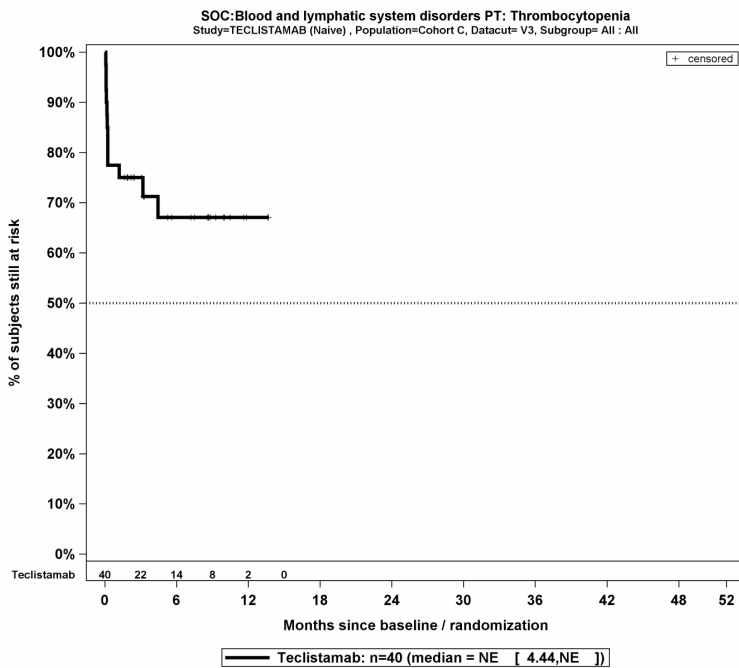
SOC: Blood and lymphatic system disorders – PT: Lymphopenia (AE Grade ≥ 3), All, All



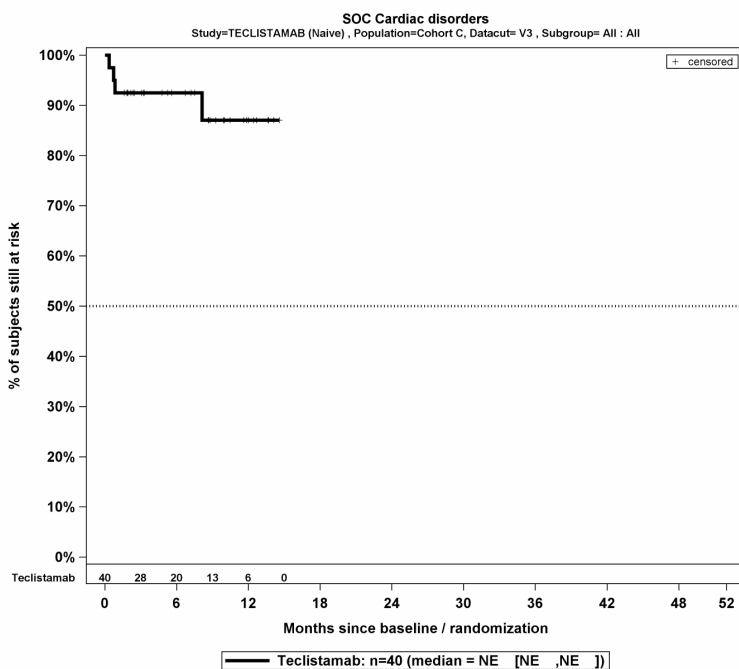
SOC: Blood and lymphatic system disorders – PT: Neutropenia (AE Grade ≥ 3), All, All



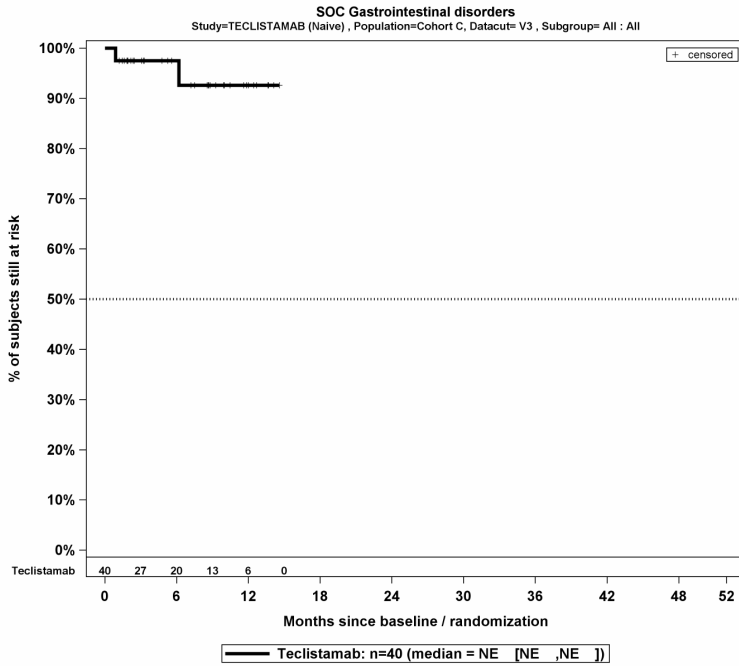
SOC: Blood and lymphatic system disorders – PT: Thrombocytopenia (AE Grade ≥ 3), All, All



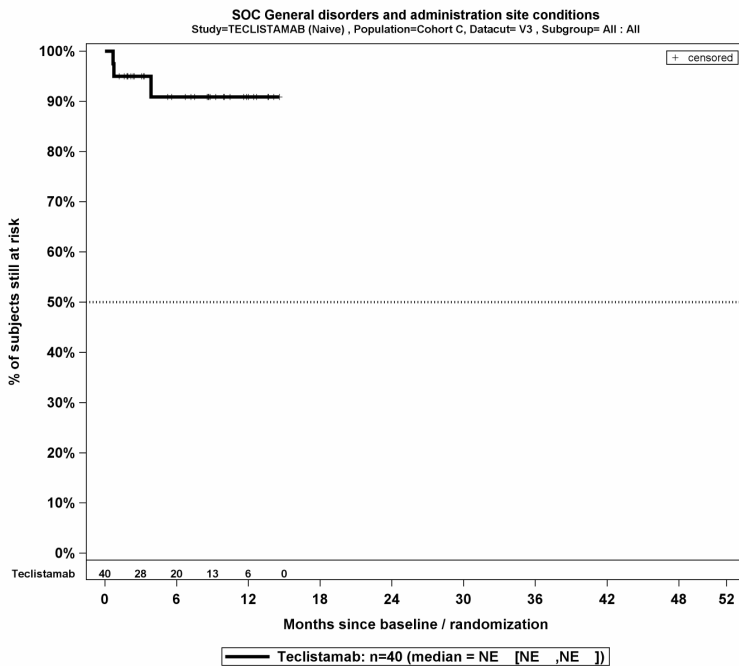
SOC: Cardiac disorders (AE Grade ≥ 3), All, All



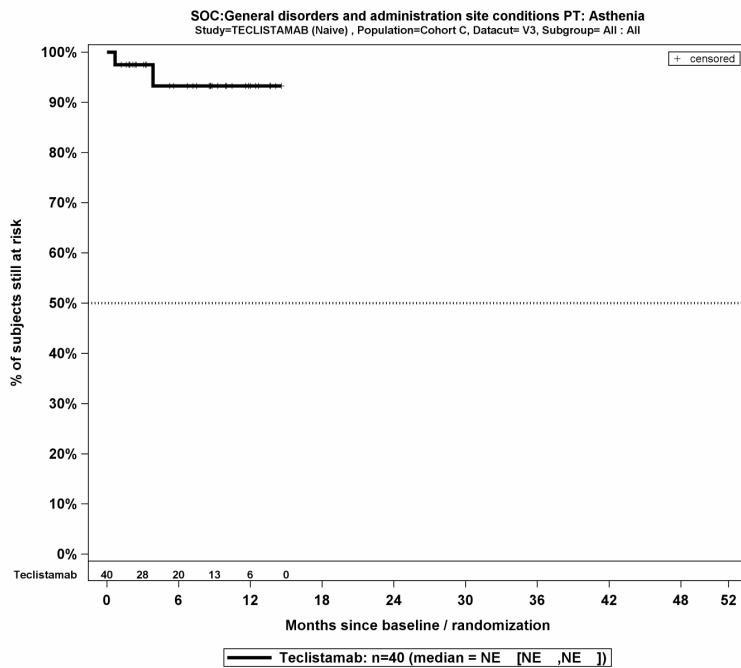
SOC: Gastrointestinal disorders (AE Grade ≥ 3), All, All



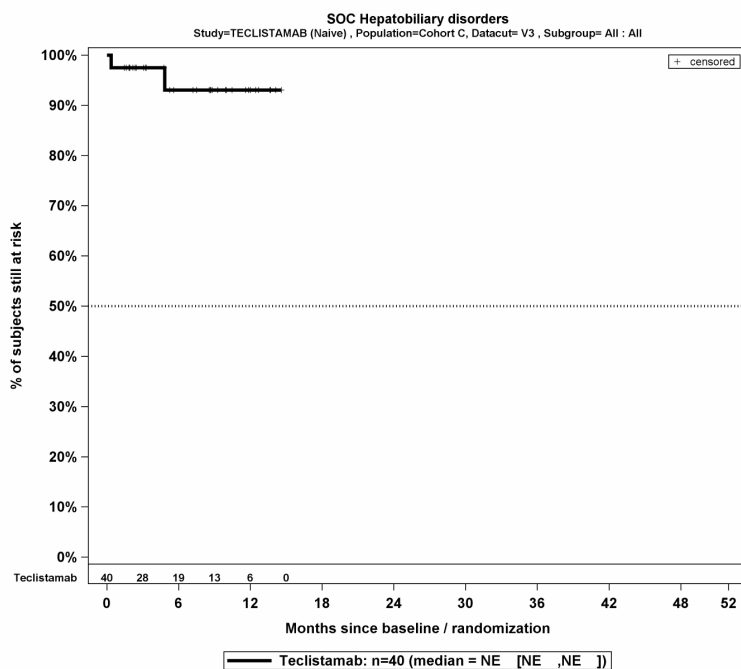
SOC: General disorders and administration site conditions (AE Grade ≥ 3), All, All



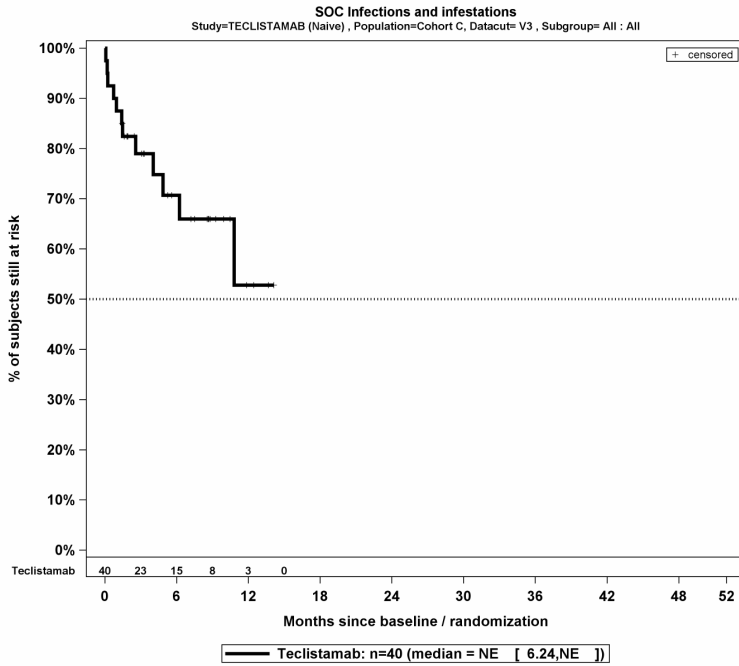
SOC: General disorders and administration site conditions – PT: Asthenia (AE Grade ≥ 3), All, All



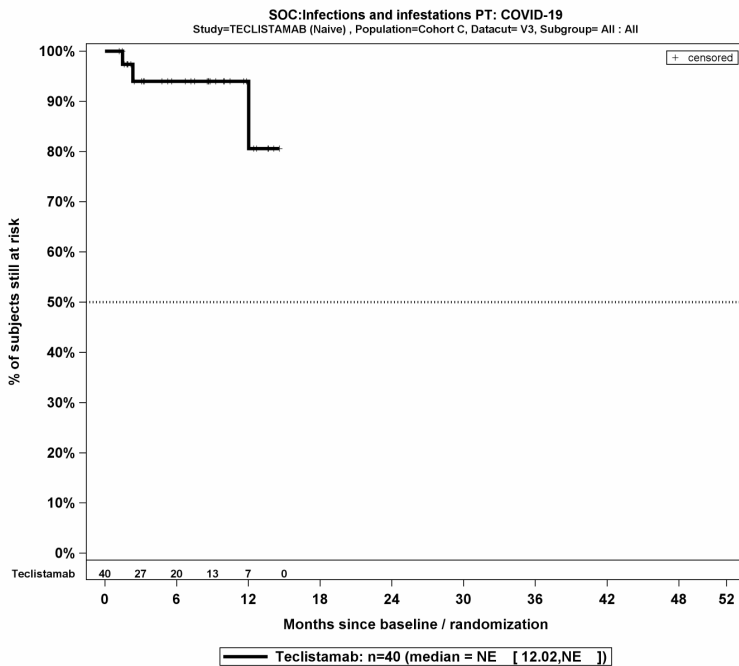
SOC: Hepatobiliary disorders (AE Grade ≥ 3), All, All



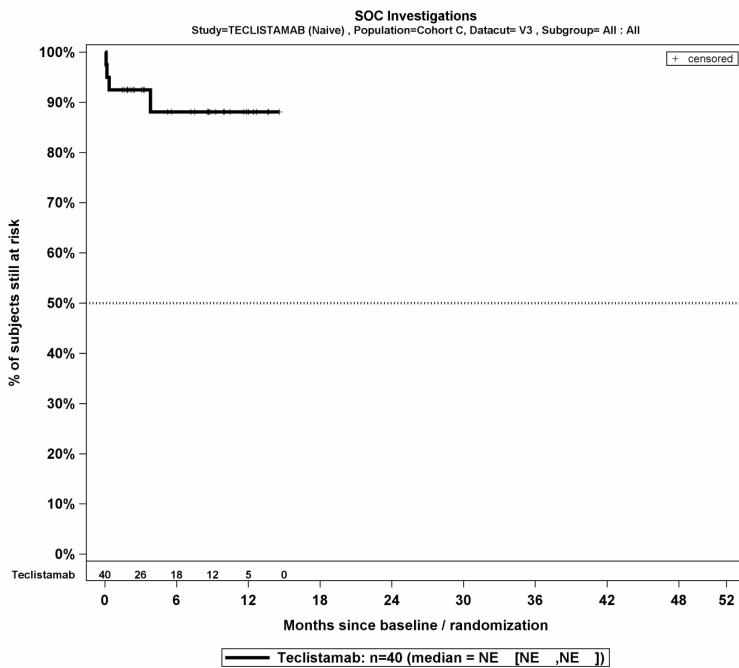
SOC: Infections and infestations (AE Grade ≥ 3), All, All



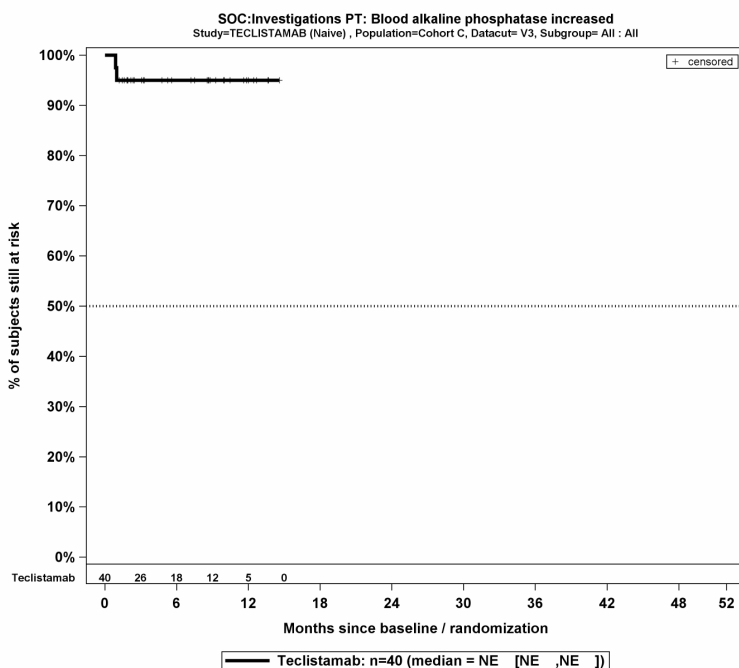
SOC: Infections and infestations – PT: COVID-19 (AE Grade ≥ 3), All, All



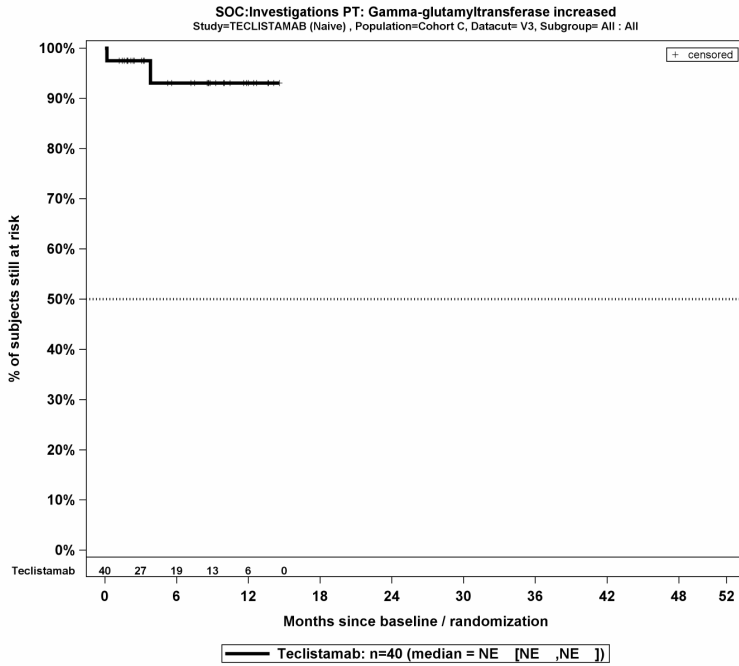
SOC: Investigations (AE Grade ≥ 3), All, All



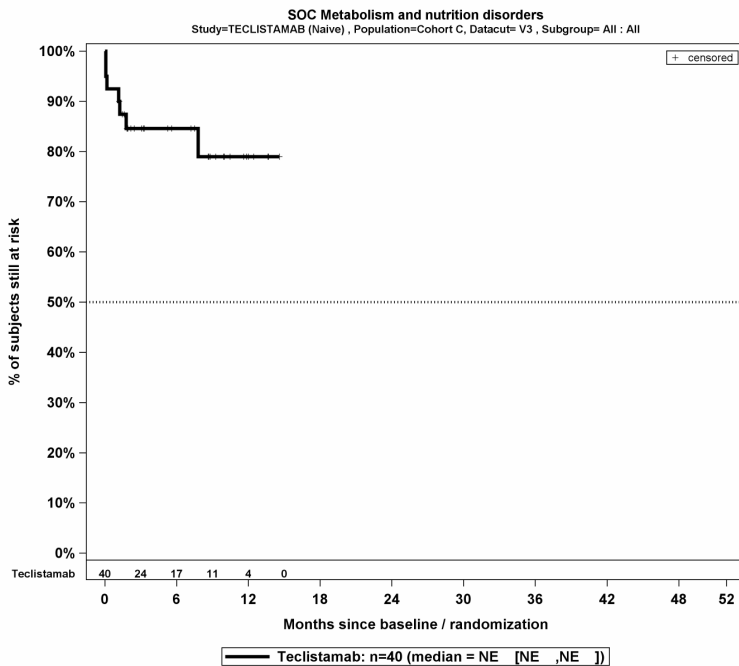
SOC: Investigations – PT: Blood alkaline phosphatase increased (AE Grade ≥ 3), All, All



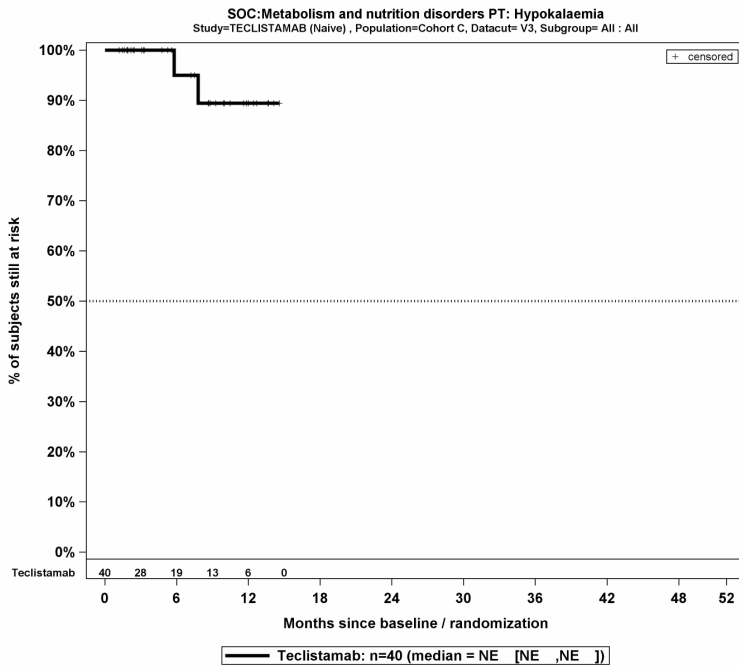
SOC: Investigations – PT: Gamma-glutamyltransferase increased (AE Grade ≥ 3), All, All



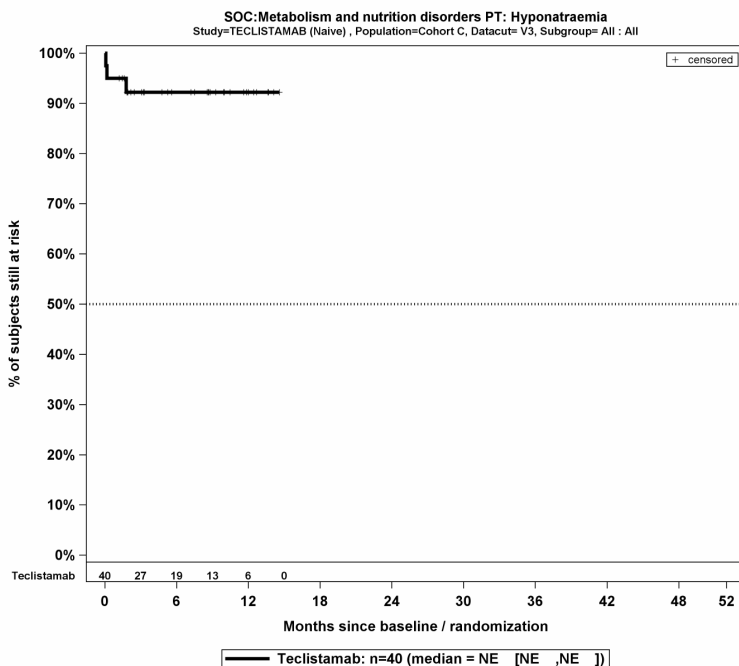
SOC: Metabolism and nutrition disorders (AE Grade ≥ 3), All, All



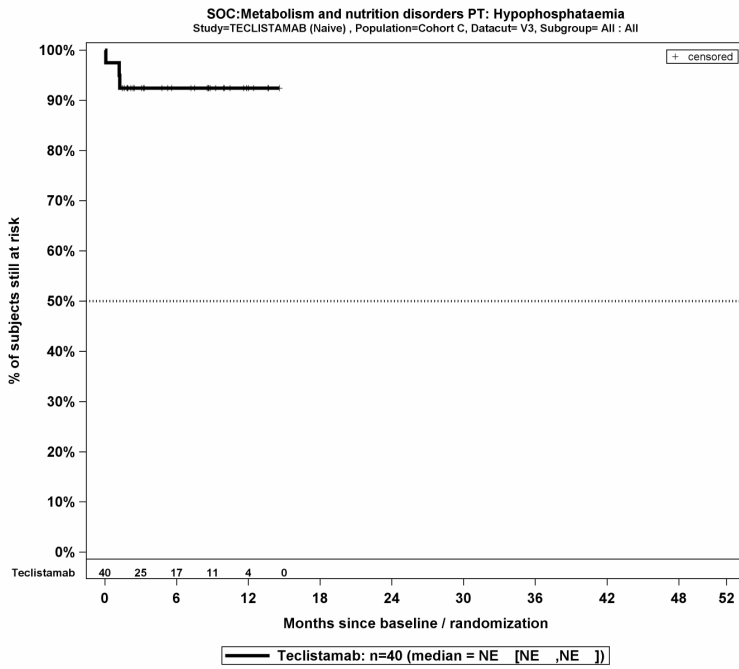
SOC: Metabolism and nutrition disorders – PT: Hypokalaemia (AE Grade ≥ 3), All, All



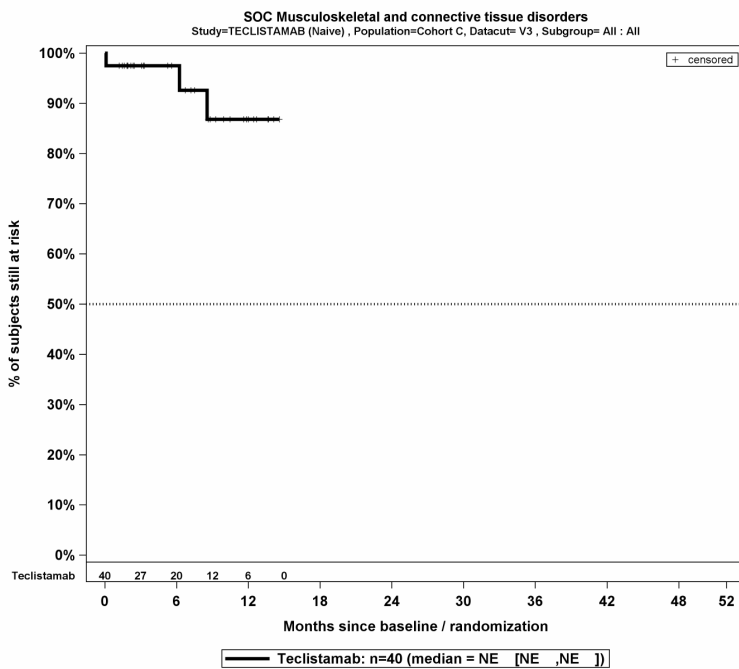
SOC: Metabolism and nutrition disorders – PT: Hyponatraemia (AE Grade ≥ 3), All, All



SOC: Metabolism and nutrition disorders – PT: Hypophosphataemia (AE Grade ≥ 3), All, All

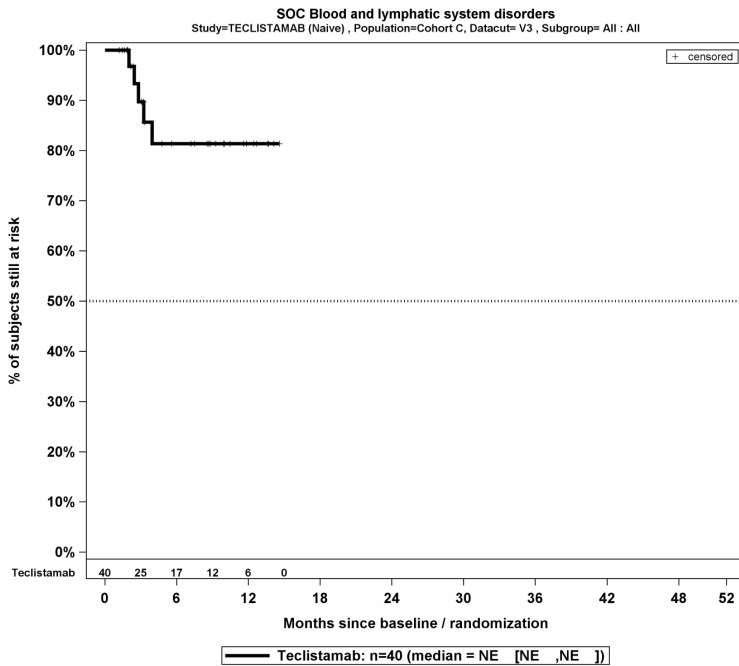


SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders (AE Grade ≥ 3), All, All

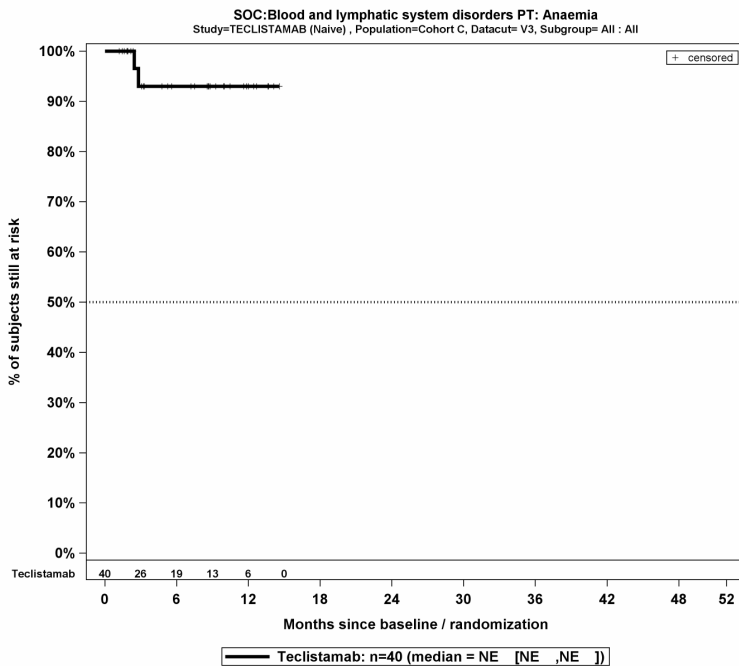


Schwerwiegende UE

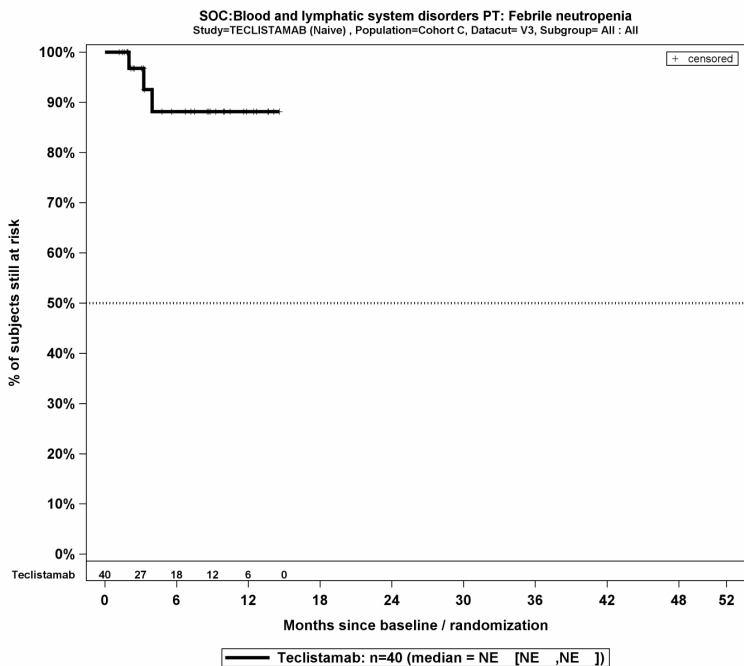
SOC: Blood and lymphatic system disorders (TEAE SAEs), All, All



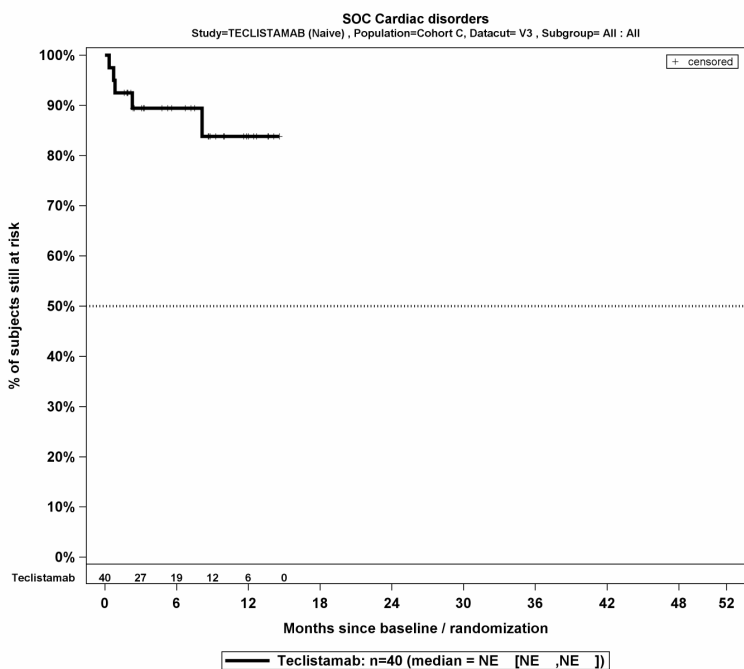
SOC: Blood and lymphatic system disorders – PT: Anaemia (TEAE SAEs), All, All



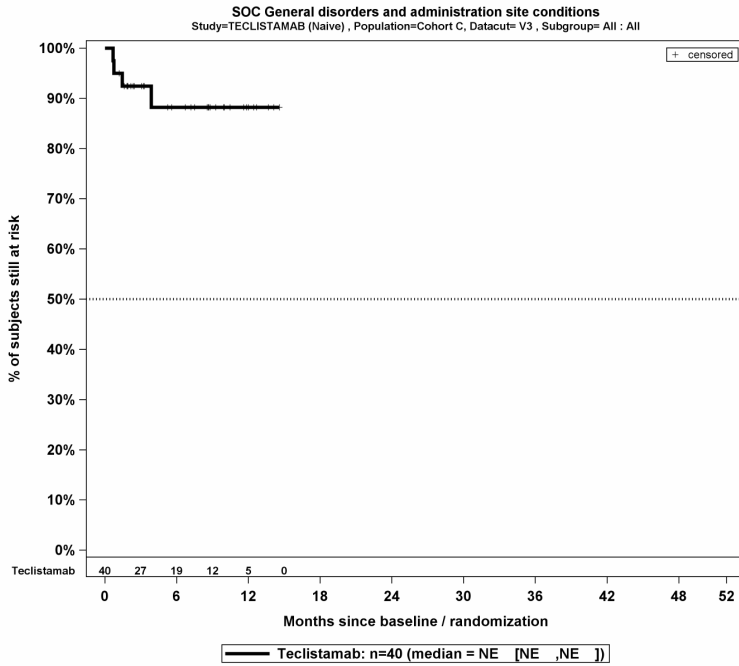
SOC: Blood and lymphatic system disorders – PT: Febrile neutropenia (TEAE SAEs), All, All



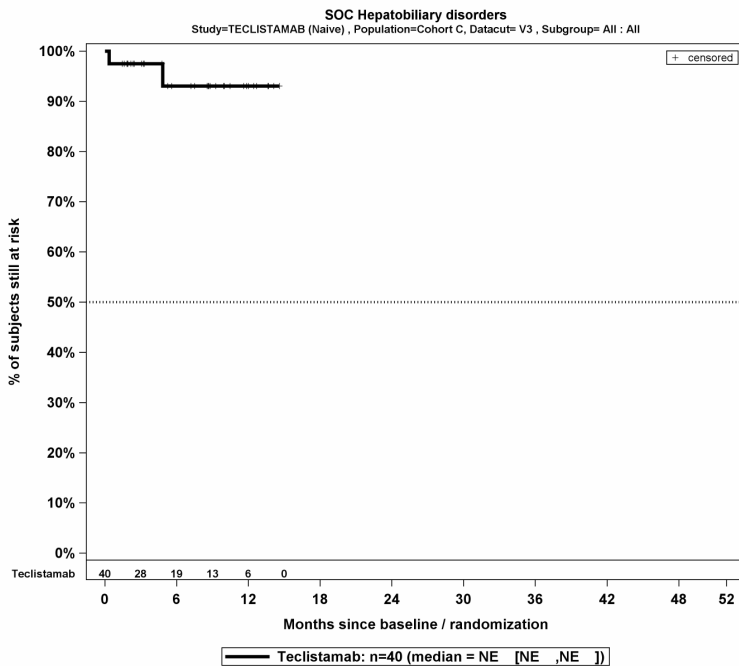
SOC: Cardiac disorders (TEAE SAEs), All, All



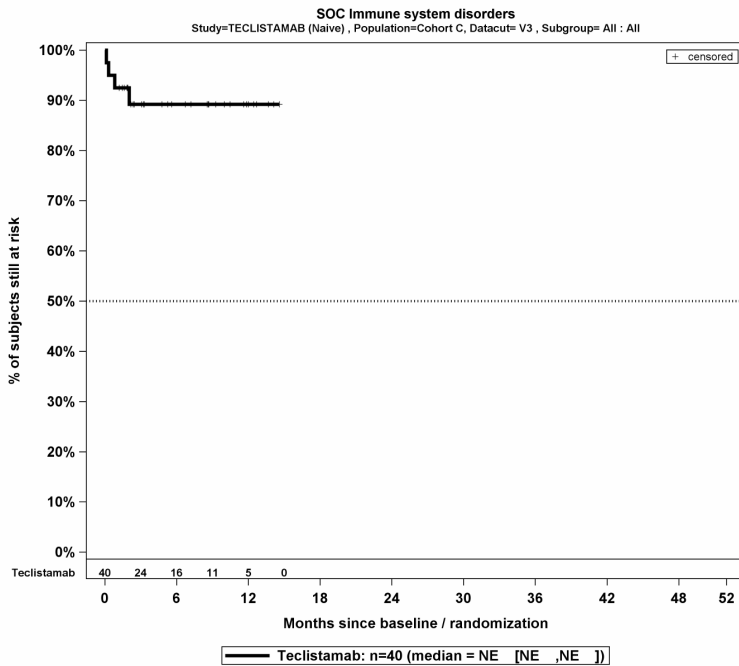
SOC: General disorders and administration site conditions (TEAE SAEs), All, All



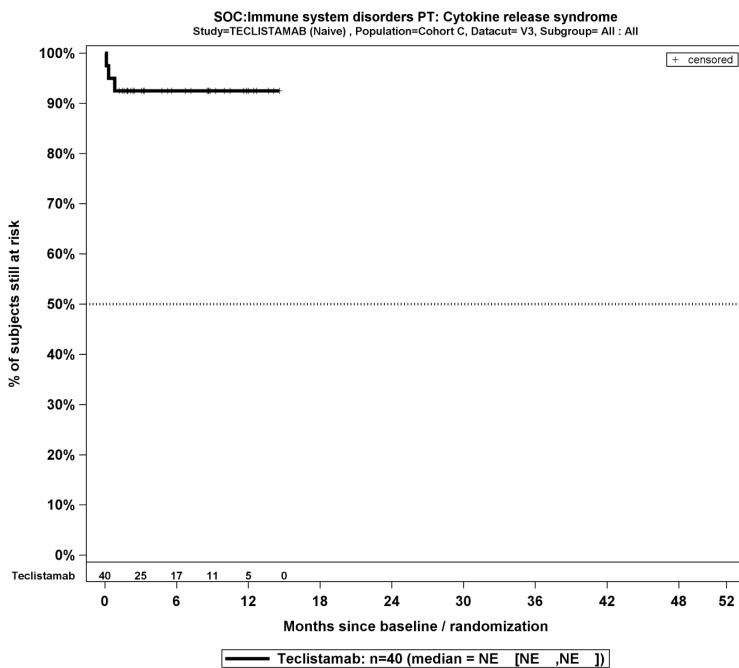
SOC: Hepatobiliary disorders (TEAE SAEs), All, All



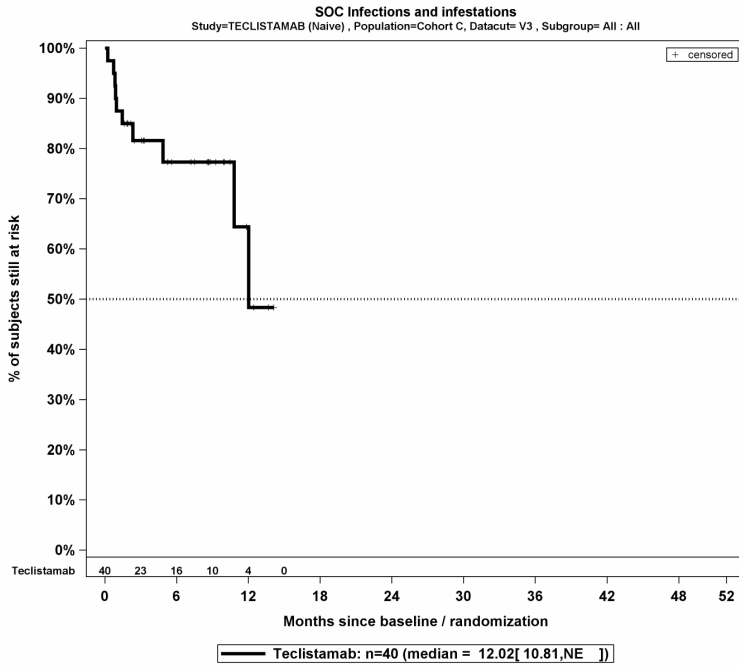
SOC: Immune system disorders (TEAE SAEs), All, All



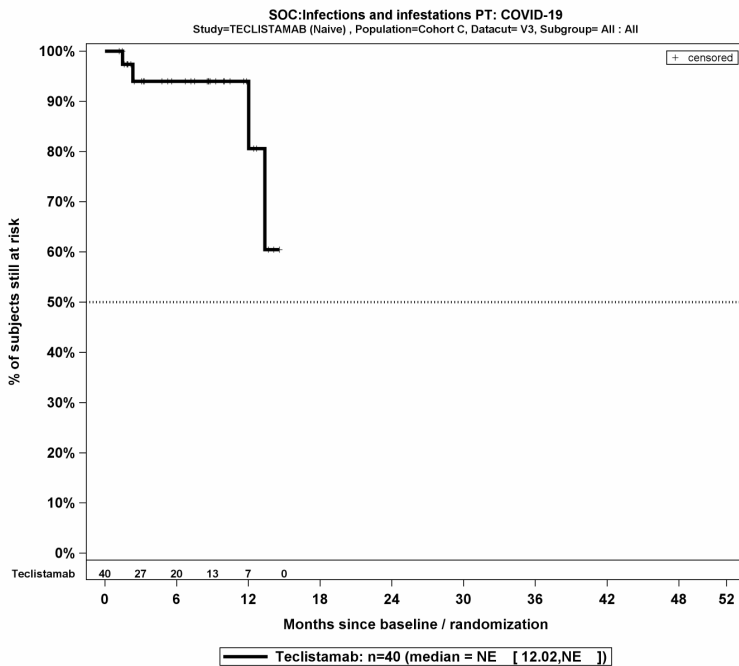
SOC: Immune system disorders – PT: Cytokine release syndrome (TEAE SAEs), All, All



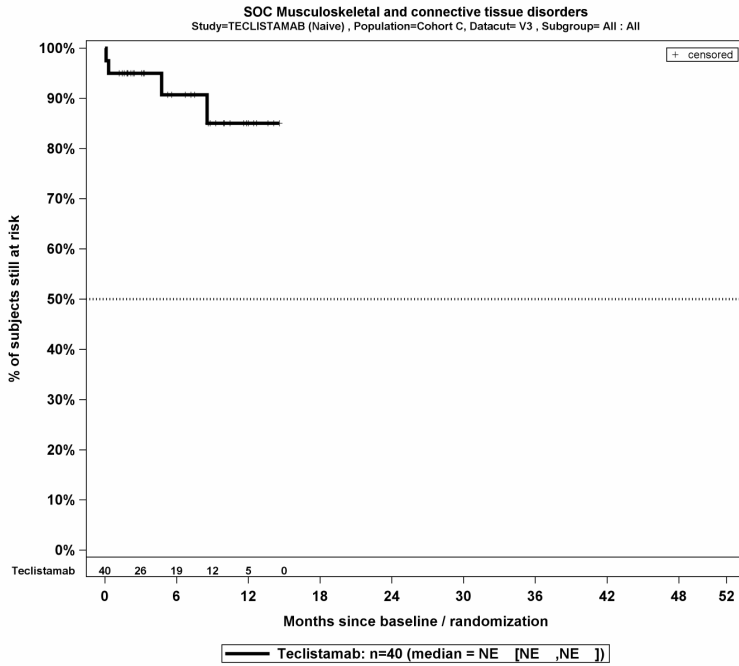
SOC: Infections and infestations (TEAE SAEs), All, All



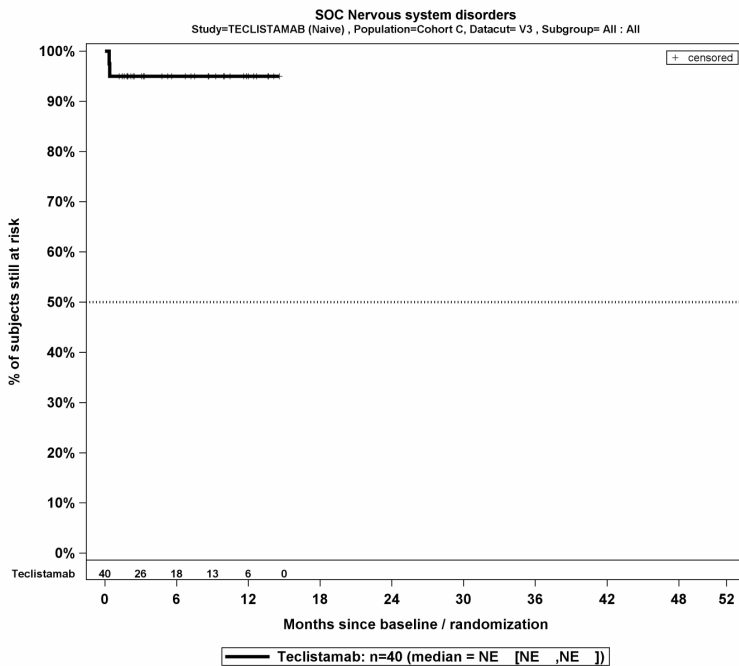
SOC: Infections and infestations – PT: COVID-19 (TEAE SAEs), All, All



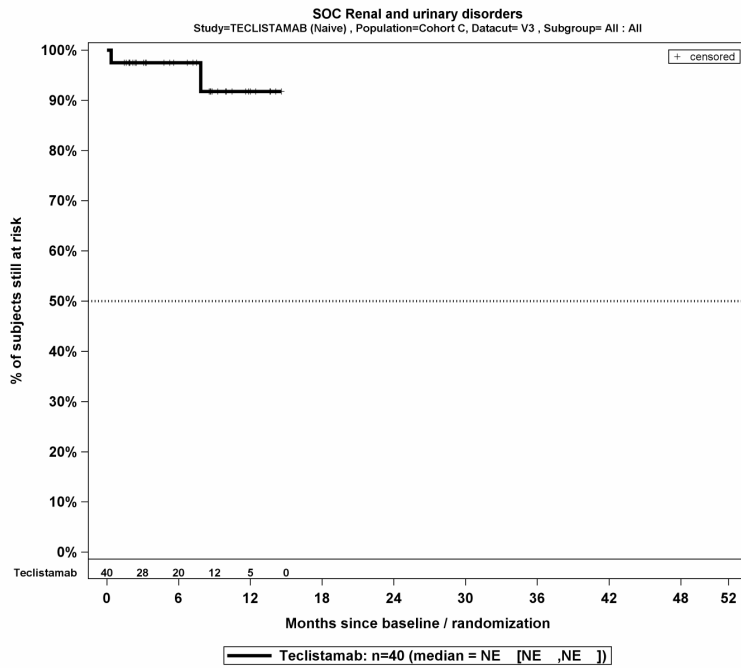
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders (TEAE SAEs), All, All



SOC: Nervous system disorders (TEAE SAEs), All, All



SOC: Renal and urinary disorders (TEAE SAEs), All, All



Anhang 4-H: Subgruppenanalysen der Studie MajesTEC-1 – Tabellarische Darstellung

In diesem Anhang 4-H werden tabellarisch alle Subgruppenanalysen für die Studie MajesTEC-1 für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppenkategorien jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppenkategorie mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Es werden Subgruppenanalysen der im Dossier präsentierten Endpunkte der Endpunktkategorie Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt. Bezogen auf die Endpunktkategorie Verträglichkeit werden die Subgruppenanalysen der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse dargestellt.

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Mortalität – Gesamtüberleben

Tabelle 4-204 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtüberleben – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Gesamtüberleben		
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	68/165 (41,2%)	18,27 [15,08; NA]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	39/96 (40,6%)	20,04 [13,11; NA]
weiblich	29/69 (42,0%)	18,27 [11,76; NA]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	34/86 (39,5%)	18,27 [16,03; NA]
65 bis <75 Jahre	23/55 (41,8%)	NA [11,30; NA]
≥75 Jahre	11/24 (45,8%)	12,68 [4,76; NA]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	13/43 (30,2%)	NA [18,27; NA]
>3	55/122 (45,1%)	16,03 [12,22; NA]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	51/137 (37,2%)	20,04 [16,03; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
≥1	17/28 (60,7%)	9,89 [1,71; NA]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	54/135 (40,0%)	20,04 [15,08; NA]
nein	14/30 (46,7%)	18,27 [10,35; 18,27]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	21/44 (47,7%)	20,04 [9,76; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	47/121 (38,8%)	18,27 [15,08; NA]
Gesamtüberleben, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	19/55 (34,5%)	NA [16,10; NA]
≥1	49/110 (44,5%)	16,03 [11,47; NA]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	41/91 (45,1%)	16,10 [11,76; 20,04]
Nicht-IgG	27/74 (36,5%)	NA [16,03; NA]
Gesamtüberleben, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	26/85 (30,6%)	NA [16,10; NA]
Stadium II	28/57 (49,1%)	13,11 [10,35; 20,04]
Stadium III	12/20 (60,0%)	10,74 [1,94; NA]
Gesamtüberleben, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	10/43 (23,3%)	NA [16,10; NA]
Stadium II	45/100 (45,0%)	20,04 [12,12; NA]
Stadium III	8/13 (61,5%)	10,74 [1,02; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Gesamtüberleben, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	41/110 (37,3%)	20,04 [15,08; NA]
Hochrisiko	18/38 (47,4%)	18,27 [10,48; NA]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	39/111 (35,1%)	NA [16,10; NA]
>30 bis <60%	15/31 (48,4%)	18,27 [8,77; 20,04]
≥60%	11/18 (61,1%)	10,48 [2,79; NA]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Region		
Europa	39/98 (39,8%)	NA [16,10; NA]
Nordamerika	29/67 (43,3%)	18,27 [12,12; NA]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Abstammung		
weiß	52/134 (38,8%)	20,04 [16,10; NA]
afroamerikanisch / schwarz	10/21 (47,6%)	11,30 [5,85; NA]
andere	6/10 (60,0%)	12,66 [2,86; NA]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	56/143 (39,2%)	20,04 [16,03; NA]
beeinträchtigt	12/22 (54,5%)	10,35 [2,86; NA]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	2/38 (5,3%)	NA [NA; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	66/127 (52,0%)	12,22 [10,84; 18,27]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B Cell Maturation Antigen); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; ml: Milliliter; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; R- ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II Dosierung (Recommended Phase 2 Dose).</p>		

Tabelle 4-205 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtüberleben – RP2D BCMA vortherapiert*

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Gesamtüberleben		
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	17/40 (42,5%)	13,21 [8,31; 14,42]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	12/25 (48,0%)	14,42 [7,92; 14,42]
weiblich	5/15 (33,3%)	13,21 [3,88; NA]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	12/28 (42,9%)	13,21 [8,31; 14,42]
≥1	5/12 (41,7%)	NA [1,84; NA]
Gesamtüberleben, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	4/10 (40,0%)	NA [0,72; NA]
≥1	13/30 (43,3%)	14,42 [8,12; 14,42]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	10/18 (55,6%)	8,31 [3,38; NA]
Nicht-IgG	7/22 (31,8%)	13,21 [8,31; 14,42]
Gesamtüberleben, Subgruppe: Region		
Europa	12/25 (48,0%)	9,79 [3,88; NA]
Nordamerika	5/15 (33,3%)	14,42 [8,12; 14,42]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Gesamtüberleben, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	11/29 (37,9%)	14,42 [7,92; 14,42]
CAR-T	7/15 (46,7%)	13,21 [3,38; 14,42]
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B Cell Maturation Antigen); CAR-T: Chimärer Antigenrezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II Dosierung (Recommended Phase 2 Dose).</p>		

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-206 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Progressionsfreies Überleben		
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	85/165 (51,5%)	11,30 [8,77; 17,15]
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	48/96 (50,0%)	13,08 [8,05; 19,35]
weiblich	37/69 (53,6%)	10,78 [5,78; NA]
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	44/86 (51,2%)	11,47 [8,77; NA]
65 bis <75 Jahre	28/55 (50,9%)	13,08 [6,87; NA]
≥75 Jahre	13/24 (54,2%)	9,23 [1,64; NA]
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	14/43 (32,6%)	17,15 [14,39; NA]
>3	71/122 (58,2%)	9,76 [6,44; 12,45]
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	65/137 (47,4%)	14,39 [9,92; NA]
≥1	20/28 (71,4%)	1,54 [0,82; 7,06]
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	71/135 (52,6%)	11,30 [8,05; 17,15]
nein	14/30 (46,7%)	11,37 [6,77; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	23/44 (52,3%)	9,92 [4,76; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	62/121 (51,2%)	12,45 [8,05; 19,35]
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	28/55 (50,9%)	12,45 [8,77; NA]
≥1	57/110 (51,8%)	10,81 [6,77; NA]
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	44/91 (48,4%)	10,78 [8,05; NA]
Nicht-IgG	41/74 (55,4%)	11,37 [4,34; 17,15]
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	36/85 (42,4%)	17,15 [11,47; NA]
Stadium II	34/57 (59,6%)	7,39 [3,02; 10,81]
Stadium III	13/20 (65,0%)	4,34 [0,95; 10,12]
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	16/43 (37,2%)	19,35 [10,78; NA]
Stadium II	55/100 (55,0%)	9,92 [6,87; 16,03]
Stadium III	9/13 (69,2%)	4,34 [0,39; 10,12]
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	57/110 (51,8%)	10,78 [8,05; 19,35]
Hochrisiko	18/38 (47,4%)	12,45 [4,34; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	54/111 (48,6%)	13,08 [9,76; NA]
>30 bis <60%	19/31 (61,3%)	8,77 [1,97; 10,81]
≥60%	9/18 (50,0%)	6,87 [0,95; NA]
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Region		
Europa	48/98 (49,0%)	13,08 [8,77; NA]
Nordamerika	37/67 (55,2%)	9,76 [4,76; 16,03]
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Abstammung		
weiß	67/134 (50,0%)	12,45 [8,84; NA]
afroamerikanisch / schwarz	9/21 (42,9%)	11,30 [5,85; NA]
andere	9/10 (90,0%)	1,87 [0,23; 8,77]
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	74/143 (51,7%)	11,47 [8,84; 19,35]
beeinträchtigt	11/22 (50,0%)	8,77 [1,12; NA]
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	9/38 (23,7%)	NA [17,15; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	76/127 (59,8%)	7,06 [4,17; 9,76]
a: Analyse-Population: ITT-Population		
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode		
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B Cell Maturation Antigen); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II Dosierung (Recommended Phase 2 Dose).		

Tabelle 4-207 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – RP2D BCMA vortherapiert*

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Progressionsfreies Überleben		
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	24/40 (60,0%)	4,40 [1,31; NA]
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	16/25 (64,0%)	1,84 [1,15; NA]
weiblich	8/15 (53,3%)	8,12 [1,35; NA]
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	16/28 (57,1%)	3,58 [1,22; NA]
≥1	8/12 (66,7%)	5,95 [0,89; NA]
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	6/10 (60,0%)	4,80 [0,72; NA]
≥1	18/30 (60,0%)	4,40 [1,22; NA]
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	11/18 (61,1%)	3,73 [1,18; NA]
Nicht-IgG	13/22 (59,1%)	7,49 [1,18; NA]
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	10/24 (41,7%)	11,63 [1,31; NA]
Hochrisiko	10/12 (83,3%)	1,73 [0,36; 8,12]
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Region		
Europa	17/25 (68,0%)	2,10 [1,22; 11,63]
Nordamerika	7/15 (46,7%)	8,12 [1,15; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	16/29 (55,2%)	7,49 [1,31; NA]
CAR-T	10/15 (66,7%)	4,40 [0,89; NA]
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B Cell Maturation Antigen); CAR-T: Chimärer Antigenrezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II Dosierung (Recommended Phase 2 Dose).</p>		

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – AnsprechenTabelle 4-208 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Ansprechen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Datenschnitt: 16.03.2022	
Gesamtansprechrates	
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Gesamt	
Gesamt	104/165 (63,0%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Geschlecht	
männlich	60/96 (62,5%)
weiblich	44/69 (63,8%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Alter	
<65 Jahre	56/86 (65,1%)
65 bis <75 Jahre	35/55 (63,6%)
≥75 Jahre	13/24 (54,2%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	
≤3	32/43 (74,4%)
>3	72/122 (59,0%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome	
0	94/137 (68,6%)
≥1	10/28 (35,7%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Vorangegangene ASCT	
ja	84/135 (62,2%)
nein	20/30 (66,7%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)	
≤60 ml/min/1,73 m ²	27/44 (61,4%)
>60 ml/min/1,73 m ²	77/121 (63,6%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline	
0	38/55 (69,1%)
≥1	66/110 (60,0%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Myelomtyp	
IgG	61/91 (67,0%)
Nicht-IgG	43/74 (58,1%)

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Gesamtansprechrates, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline	
Stadium I	64/85 (75,3%)
Stadium II	32/57 (56,1%)
Stadium III	7/20 (35,0%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline	
Stadium I	33/43 (76,7%)
Stadium II	61/100 (61,0%)
Stadium III	5/13 (38,5%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil	
Standardrisiko	71/110 (64,5%)
Hochrisiko	23/38 (60,5%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark	
≤30%	75/111 (67,6%)
>30 bis <60%	18/31 (58,1%)
≥60%	8/18 (44,4%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Region	
Europa	64/98 (65,3%)
Nordamerika	40/67 (59,7%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Abstammung	
weiß	84/134 (62,7%)
afroamerikanisch / schwarz	16/21 (76,2%)
andere	4/10 (40,0%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline	
normal	92/143 (64,3%)
beeinträchtigt	12/22 (54,5%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Dosierungsschema	
wöchentliche Dosierung	38/38 (100,0%)
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	66/127 (52,0%)
Komplettes Ansprechen oder besser	
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Gesamt	
Gesamt	65/165 (39,4%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Geschlecht	
männlich	39/96 (40,6%)
weiblich	26/69 (37,7%)

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Alter	
<65 Jahre	33/86 (38,4%)
65 bis <75 Jahre	24/55 (43,6%)
≥75 Jahre	8/24 (33,3%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	
≤3	23/43 (53,5%)
>3	42/122 (34,4%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome	
0	62/137 (45,3%)
≥1	3/28 (10,7%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Vorangegangene ASCT	
ja	54/135 (40,0%)
nein	11/30 (36,7%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)	
≤60 ml/min/1,73 m ²	14/44 (31,8%)
>60 ml/min/1,73 m ²	51/121 (42,1%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline	
0	25/55 (45,5%)
≥1	40/110 (36,4%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Myelomtyp	
IgG	29/91 (31,9%)
Nicht-IgG	36/74 (48,6%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline	
Stadium I	46/85 (54,1%)
Stadium II	18/57 (31,6%)
Stadium III	1/20 (5,0%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline	
Stadium I	22/43 (51,2%)
Stadium II	41/100 (41,0%)
Stadium III	1/13 (7,7%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil	
Standardrisiko	45/110 (40,9%)
Hochrisiko	16/38 (42,1%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark	

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
≤30%	51/111 (45,9%)
>30 bis <60%	10/31 (32,3%)
≥60%	3/18 (16,7%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Region	
Europa	40/98 (40,8%)
Nordamerika	25/67 (37,3%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Abstammung	
weiß	56/134 (41,8%)
afroamerikanisch / schwarz	6/21 (28,6%)
andere	3/10 (30,0%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline	
normal	58/143 (40,6%)
beeinträchtigt	7/22 (31,8%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Dosierungsschema	
wöchentliche Dosierung	36/38 (94,7%)
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	29/127 (22,8%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser	
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Gesamt	
Gesamt	97/165 (58,8%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Geschlecht	
männlich	58/96 (60,4%)
weiblich	39/69 (56,5%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Alter	
<65 Jahre	50/86 (58,1%)
65 bis <75 Jahre	35/55 (63,6%)
≥75 Jahre	12/24 (50,0%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	
≤3	31/43 (72,1%)
>3	66/122 (54,1%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome	
0	90/137 (65,7%)
≥1	7/28 (25,0%)

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Vorangegangene ASCT	
ja	79/135 (58,5%)
nein	18/30 (60,0%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)	
≤60 ml/min/1,73 m ²	25/44 (56,8%)
>60 ml/min/1,73 m ²	72/121 (59,5%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline	
0	38/55 (69,1%)
≥1	59/110 (53,6%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Myelomtyp	
IgG	56/91 (61,5%)
Nicht-IgG	41/74 (55,4%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline	
Stadium I	61/85 (71,8%)
Stadium II	29/57 (50,9%)
Stadium III	6/20 (30,0%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline	
Stadium I	31/43 (72,1%)
Stadium II	57/100 (57,0%)
Stadium III	4/13 (30,8%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil	
Standardrisiko	65/110 (59,1%)
Hochrisiko	22/38 (57,9%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark	
≤30%	69/111 (62,2%)
>30 bis <60%	17/31 (54,8%)
≥60%	8/18 (44,4%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Region	
Europa	60/98 (61,2%)
Nordamerika	37/67 (55,2%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Abstammung	
weiß	78/134 (58,2%)
afroamerikanisch / schwarz	15/21 (71,4%)
andere	4/10 (40,0%)

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline	
normal	85/143 (59,4%)
beeinträchtigt	12/22 (54,5%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Dosierungsschema	
wöchentliche Dosierung	38/38 (100,0%)
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	59/127 (46,5%)
Stringentes komplettes Ansprechen	
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Gesamt	
Gesamt	54/165 (32,7%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Geschlecht	
männlich	32/96 (33,3%)
weiblich	22/69 (31,9%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Alter	
<65 Jahre	26/86 (30,2%)
65 bis <75 Jahre	20/55 (36,4%)
≥75 Jahre	8/24 (33,3%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	
≤3	16/43 (37,2%)
>3	38/122 (31,1%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome	
0	51/137 (37,2%)
≥1	3/28 (10,7%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Vorangegangene ASCT	
ja	44/135 (32,6%)
nein	10/30 (33,3%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)	
≤60 ml/min/1,73 m ²	13/44 (29,5%)
>60 ml/min/1,73 m ²	41/121 (33,9%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline	
0	23/55 (41,8%)
≥1	31/110 (28,2%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Myelomtyp	
IgG	22/91 (24,2%)
Nicht-IgG	32/74 (43,2%)

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline	
Stadium I	36/85 (42,4%)
Stadium II	17/57 (29,8%)
Stadium III	1/20 (5,0%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline	
Stadium I	17/43 (39,5%)
Stadium II	35/100 (35,0%)
Stadium III	1/13 (7,7%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil	
Standardrisiko	36/110 (32,7%)
Hochrisiko	14/38 (36,8%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark	
≤30%	43/111 (38,7%)
>30 bis <60%	9/31 (29,0%)
≥60%	2/18 (11,1%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Region	
Europa	31/98 (31,6%)
Nordamerika	23/67 (34,3%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Abstammung	
weiß	47/134 (35,1%)
afroamerikanisch / schwarz	5/21 (23,8%)
andere	2/10 (20,0%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline	
normal	49/143 (34,3%)
beeinträchtigt	5/22 (22,7%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Dosierungsschema	
wöchentliche Dosierung	30/38 (78,9%)
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	24/127 (18,9%)
Komplettes Ansprechen	
Komplettes Ansprechen, Subgruppe: Gesamt	
Gesamt	11/165 (6,7%)
Komplettes Ansprechen, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome	
0	11/137 (8,0%)
≥1	0/28 (0,0%)

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Komplettes Ansprechen, Subgruppe: Vorangegangene ASCT	
ja	10/135 (7,4%)
nein	1/30 (3,3%)
Komplettes Ansprechen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)	
≤60 ml/min/1,73 m ²	1/44 (2,3%)
>60 ml/min/1,73 m ²	10/121 (8,3%)
Komplettes Ansprechen, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline	
Stadium I	10/85 (11,8%)
Stadium II	1/57 (1,8%)
Stadium III	0/20 (0,0%)
Sehr gutes partielles Ansprechen	
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Gesamt	
Gesamt	32/165 (19,4%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Geschlecht	
männlich	19/96 (19,8%)
weiblich	13/69 (18,8%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Alter	
<65 Jahre	17/86 (19,8%)
65 bis <75 Jahre	11/55 (20,0%)
≥75 Jahre	4/24 (16,7%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	
≤3	8/43 (18,6%)
>3	24/122 (19,7%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome	
0	28/137 (20,4%)
≥1	4/28 (14,3%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Vorangegangene ASCT	
ja	25/135 (18,5%)
nein	7/30 (23,3%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)	
≤60 ml/min/1,73 m ²	11/44 (25,0%)
>60 ml/min/1,73 m ²	21/121 (17,4%)

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline	
0	13/55 (23,6%)
≥1	19/110 (17,3%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Myelomtyp	
IgG	27/91 (29,7%)
Nicht-IgG	5/74 (6,8%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline	
Stadium I	15/85 (17,6%)
Stadium II	11/57 (19,3%)
Stadium III	5/20 (25,0%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline	
Stadium I	9/43 (20,9%)
Stadium II	16/100 (16,0%)
Stadium III	3/13 (23,1%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil	
Standardrisiko	20/110 (18,2%)
Hochrisiko	6/38 (15,8%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark	
≤30%	18/111 (16,2%)
>30 bis <60%	7/31 (22,6%)
≥60%	5/18 (27,8%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Region	
Europa	20/98 (20,4%)
Nordamerika	12/67 (17,9%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Abstammung	
weiß	22/134 (16,4%)
afroamerikanisch / schwarz	9/21 (42,9%)
andere	1/10 (10,0%)
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline	
normal	27/143 (18,9%)
beeinträchtigt	5/22 (22,7%)

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Sehr gutes partielles Ansprechen, Subgruppe: Dosierungsschema	
wöchentliche Dosierung	2/38 (5,3%)
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	30/127 (23,6%)
a: Analyse-Population: ITT-Population Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B Cell Maturation Antigen); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ISS: International Staging System; IgG: Immunglobulin G; ITT: Intention to treat; min: Minute; ml: Milliliter; m ² : Quadratmeter; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II Dosierung (Recommended Phase 2 Dose).	

Tabelle 4-209 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Ansprechen* – RP2D BCMA vortherapiert

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Datenschnitt: 16.03.2022	
Gesamtansprechrates	
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Gesamt	
Gesamt	21/40 (52,5%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Geschlecht	
männlich	11/25 (44,0%)
weiblich	10/15 (66,7%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome	
0	14/28 (50,0%)
≥1	7/12 (58,3%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline	
0	5/10 (50,0%)
≥1	16/30 (53,3%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Myelomtyp	
IgG	8/18 (44,4%)
Nicht-IgG	13/22 (59,1%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil	
Standardrisiko	16/24 (66,7%)
Hochrisiko	4/12 (33,3%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Region	
Europa	10/25 (40,0%)
Nordamerika	11/15 (73,3%)
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie	
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	16/29 (55,2%)
CAR-T	8/15 (53,3%)
Komplettes Ansprechen oder besser	
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Gesamt	
Gesamt	11/40 (27,5%)
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome	
0	10/28 (35,7%)
≥1	1/12 (8,3%)

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil	
Standardrisiko	10/24 (41,7%)
Hochrisiko	1/12 (8,3%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser	
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Gesamt	
Gesamt	19/40 (47,5%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Geschlecht	
männlich	10/25 (40,0%)
weiblich	9/15 (60,0%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome	
0	13/28 (46,4%)
≥1	6/12 (50,0%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline	
0	4/10 (40,0%)
≥1	15/30 (50,0%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Myelomtyp	
IgG	6/18 (33,3%)
Nicht-IgG	13/22 (59,1%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil	
Standardrisiko	14/24 (58,3%)
Hochrisiko	4/12 (33,3%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Region	
Europa	10/25 (40,0%)
Nordamerika	9/15 (60,0%)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie	
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	14/29 (48,3%)
CAR-T	7/15 (46,7%)
Stringentes komplettes Ansprechen	
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Gesamt	
Gesamt	11/40 (27,5%)
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome	
0	10/28 (35,7%)
≥1	1/12 (8,3%)

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Stringentes komplettes Ansprechen, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil	
Standardrisiko	10/24 (41,7%)
Hochrisiko	1/12 (8,3%)
a: Analyse-Population: ITT-Population Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B Cell Maturation Antigen); CAR-T: Chimärer Antigenrezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IgG: Immunglobulin G; ITT: Intention to treat; RP2D: empfohlene Phase II Dosierung (Recommended Phase 2 Dose).	

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Zeit bis zum AnsprechenTabelle 4-210 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* – RP2D nicht-BCMA vortherapiert

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Zeit bis zum besten Ansprechen		
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	104/165 (63,0%)	3,94 [3,29; 4,70]
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	60/96 (62,5%)	3,94 [3,02; 5,29]
weiblich	44/69 (63,8%)	3,91 [3,12; 5,26]
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	56/86 (65,1%)	3,52 [2,99; 3,98]
65 bis <75 Jahre	35/55 (63,6%)	4,80 [3,55; 8,28]
≥75 Jahre	13/24 (54,2%)	6,64 [2,92; 7,62]
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	32/43 (74,4%)	3,02 [2,10; 5,29]
>3	72/122 (59,0%)	3,98 [3,55; 5,26]
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	94/137 (68,6%)	3,91 [3,12; 4,80]
≥1	10/28 (35,7%)	3,94 [3,12; 5,55]
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	84/135 (62,2%)	3,88 [3,12; 4,14]
nein	20/30 (66,7%)	6,70 [2,99; 7,88]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	27/44 (61,4%)	4,04 [3,71; 6,64]
>60 ml/min/1,73 m ²	77/121 (63,6%)	3,68 [3,02; 4,80]
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	38/55 (69,1%)	4,14 [2,99; 5,75]
≥1	66/110 (60,0%)	3,88 [3,12; 4,86]
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	61/91 (67,0%)	4,86 [3,98; 6,21]
Nicht-IgG	43/74 (58,1%)	2,99 [2,33; 3,29]
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	64/85 (75,3%)	3,19 [2,73; 4,14]
Stadium II	32/57 (56,1%)	4,70 [3,52; 7,62]
Stadium III	7/20 (35,0%)	3,98 [1,91; 11,99]
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	33/43 (76,7%)	2,99 [2,14; 4,14]
Stadium II	61/100 (61,0%)	4,14 [3,45; 5,78]
Stadium III	5/13 (38,5%)	3,94 [1,91; 11,99]
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	71/110 (64,5%)	3,88 [3,02; 4,14]
Hochrisiko	23/38 (60,5%)	4,40 [2,99; 6,93]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	75/111 (67,6%)	3,88 [3,12; 4,86]
>30 bis <60%	18/31 (58,1%)	4,14 [2,99; 8,61]
≥60%	8/18 (44,4%)	3,91 [2,04; 7,88]
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Region		
Europa	64/98 (65,3%)	4,14 [3,88; 5,75]
Nordamerika	40/67 (59,7%)	3,52 [2,73; 3,98]
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Abstammung		
weiß	84/134 (62,7%)	3,98 [3,45; 4,86]
afroamerikanisch / schwarz	16/21 (76,2%)	3,88 [2,73; 5,78]
andere	4/10 (40,0%)	2,27 [1,94; 5,88]
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	92/143 (64,3%)	3,88 [3,12; 4,40]
beeinträchtigt	12/22 (54,5%)	6,64 [2,10; 8,44]
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	38/38 (100,0%)	3,53 [2,99; 5,29]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	66/127 (52,0%)	3,98 [3,29; 4,86]
Zeit bis zum ersten Ansprechen		
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	104/165 (63,0%)	1,18 [1,18; 1,45]
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	60/96 (62,5%)	1,18 [1,15; 1,22]
weiblich	44/69 (63,8%)	1,45 [1,18; 2,07]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	56/86 (65,1%)	1,18 [1,18; 1,64]
65 bis <75 Jahre	35/55 (63,6%)	1,18 [1,15; 1,61]
≥75 Jahre	13/24 (54,2%)	1,22 [1,15; 2,92]
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	32/43 (74,4%)	1,18 [1,12; 1,18]
>3	72/122 (59,0%)	1,22 [1,18; 2,04]
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	94/137 (68,6%)	1,18 [1,18; 1,22]
≥1	10/28 (35,7%)	2,99 [1,68; 4,04]
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	84/135 (62,2%)	1,18 [1,18; 1,38]
nein	20/30 (66,7%)	1,35 [1,18; 2,33]
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	27/44 (61,4%)	1,25 [1,18; 2,33]
>60 ml/min/1,73 m ²	77/121 (63,6%)	1,18 [1,18; 1,38]
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	38/55 (69,1%)	1,18 [1,15; 1,22]
≥1	66/110 (60,0%)	1,31 [1,18; 1,68]
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	61/91 (67,0%)	1,18 [1,18; 1,64]
Nicht-IgG	43/74 (58,1%)	1,18 [1,12; 1,61]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	64/85 (75,3%)	1,18 [1,15; 1,18]
Stadium II	32/57 (56,1%)	1,61 [1,18; 2,33]
Stadium III	7/20 (35,0%)	1,91 [1,12; NA]
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	33/43 (76,7%)	1,18 [1,12; 1,18]
Stadium II	61/100 (61,0%)	1,31 [1,18; 2,10]
Stadium III	5/13 (38,5%)	1,91 [1,12; NA]
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	71/110 (64,5%)	1,18 [1,18; 1,38]
Hochrisiko	23/38 (60,5%)	1,18 [1,15; 2,20]
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	75/111 (67,6%)	1,18 [1,18; 1,35]
>30 bis <60%	18/31 (58,1%)	1,18 [1,15; 2,07]
≥60%	8/18 (44,4%)	2,20 [1,12; 4,93]
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Region		
Europa	64/98 (65,3%)	1,31 [1,18; 1,64]
Nordamerika	40/67 (59,7%)	1,18 [1,12; 1,18]
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Abstammung		
weiß	84/134 (62,7%)	1,22 [1,18; 1,61]
afroamerikanisch / schwarz	16/21 (76,2%)	1,15 [1,12; 2,04]
andere	4/10 (40,0%)	1,18 [0,95; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	92/143 (64,3%)	1,18 [1,18; 1,61]
beeinträchtigt	12/22 (54,5%)	1,18 [1,12; 1,31]
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	38/38 (100,0%)	1,12 [0,95; 1,18]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	66/127 (52,0%)	1,35 [1,18; 2,04]
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B Cell Maturation Antigen); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ISS: International Staging System; IgG: Immunglobulin G; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II Dosierung (Recommended Phase 2 Dose).</p>		

Tabelle 4-211 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* – RP2D BCMA vortherapiert

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Zeit bis zum besten Ansprechen		
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	21/40 (52,5%)	4,01 [2,30; 4,93]
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	11/25 (44,0%)	2,86 [2,07; 5,98]
weiblich	10/15 (66,7%)	4,01 [2,30; 7,59]
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	14/28 (50,0%)	2,79 [2,07; 6,67]
≥1	7/12 (58,3%)	4,89 [1,08; 5,98]
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	5/10 (50,0%)	3,98 [1,18; 6,67]
≥1	16/30 (53,3%)	4,01 [2,07; 5,98]
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	8/18 (44,4%)	4,93 [2,79; 7,66]
Nicht-IgG	13/22 (59,1%)	2,33 [2,07; 4,89]
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	16/24 (66,7%)	2,86 [2,07; 5,98]
Hochrisiko	4/12 (33,3%)	4,93 [1,08; 7,59]
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Region		
Europa	10/25 (40,0%)	4,14 [2,07; 4,93]
Nordamerika	11/15 (73,3%)	2,86 [1,18; 7,59]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Zeit bis zum besten Ansprechen, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	16/29 (55,2%)	4,89 [2,86; 6,67]
CAR-T	8/15 (53,3%)	2,30 [1,08; 4,89]
Zeit bis zum ersten Ansprechen		
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	21/40 (52,5%)	1,25 [1,18; 3,68]
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	11/25 (44,0%)	2,30 [1,15; 4,14]
weiblich	10/15 (66,7%)	1,22 [1,18; 4,89]
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	14/28 (50,0%)	1,18 [1,18; 1,25]
≥1	7/12 (58,3%)	3,68 [2,30; 4,89]
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	5/10 (50,0%)	2,86 [1,15; 4,89]
≥1	16/30 (53,3%)	1,25 [1,18; 3,68]
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	8/18 (44,4%)	2,83 [1,18; NA]
Nicht-IgG	13/22 (59,1%)	1,22 [1,18; 4,14]
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	16/24 (66,7%)	1,22 [1,18; 2,86]
Hochrisiko	4/12 (33,3%)	2,83 [0,20; NA]
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Region		
Europa	10/25 (40,0%)	2,83 [1,22; 4,89]
Nordamerika	11/15 (73,3%)	1,18 [1,15; 2,86]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	16/29 (55,2%)	2,30 [1,22; 4,14]
CAR-T	8/15 (53,3%)	1,18 [1,15; 2,86]
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B Cell Maturation Antigen); CAR-T: Chimärer Antigenrezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IgG: Immunglobulin G; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II Dosierung (Recommended Phase 2 Dose).</p>		

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Dauer des AnsprechensTabelle 4-212 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Dauer des Ansprechens* – RP2D nicht-BCMA vortherapiert

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Dauer des Ansprechens		
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	33/104 (31,7%)	18,43 [14,95; NA]
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	20/60 (33,3%)	18,43 [14,95; NA]
weiblich	13/44 (29,5%)	NA [11,53; NA]
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	19/56 (33,9%)	16,23 [13,47; NA]
65 bis <75 Jahre	9/35 (25,7%)	NA [18,43; NA]
≥75 Jahre	5/13 (38,5%)	NA [9,07; NA]
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	8/32 (25,0%)	NA [16,23; NA]
>3	25/72 (34,7%)	NA [18,43; NA]
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	29/94 (30,9%)	18,43 [14,95; NA]
≥1	4/10 (40,0%)	NA [1,77; NA]
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	27/84 (32,1%)	18,43 [14,95; NA]
nein	6/20 (30,0%)	NA [7,62; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	10/27 (37,0%)	NA [8,97; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	23/77 (29,9%)	18,43 [14,95; NA]
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	13/38 (34,2%)	18,43 [11,53; NA]
≥1	20/66 (30,3%)	NA [13,47; NA]
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	18/61 (29,5%)	NA [11,53; NA]
Nicht-IgG	15/43 (34,9%)	18,43 [13,47; NA]
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	24/71 (33,8%)	18,43 [13,47; NA]
Hochrisiko	6/23 (26,1%)	NA [11,53; NA]
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Region		
Europa	18/64 (28,1%)	NA [16,23; NA]
Nordamerika	15/40 (37,5%)	18,43 [9,46; NA]
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	29/92 (31,5%)	18,43 [14,95; NA]
beeinträchtigt	4/12 (33,3%)	NA [6,28; NA]
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	9/38 (23,7%)	NA [16,23; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	24/66 (36,4%)	14,95 [9,30; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95%-KI]^b
<p>a: Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen \geqPR b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B Cell Maturation Antigen); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IgG: Immunglobulin G; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); RP2D: empfohlene Phase II Dosierung (Recommended Phase 2 Dose).</p>		

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Tabelle 4-213 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie		
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	64/165 (38,8%)	NA [12,68; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	37/96 (38,5%)	NA [12,16; NA]
weiblich	27/69 (39,1%)	NA [10,38; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	33/86 (38,4%)	NA [12,16; NA]
65 bis <75 Jahre	21/55 (38,2%)	NA [8,35; NA]
≥75 Jahre	10/24 (41,7%)	NA [6,93; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	13/43 (30,2%)	NA [NA; NA]
>3	51/122 (41,8%)	NA [10,71; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	47/137 (34,3%)	NA [13,93; NA]
≥1	17/28 (60,7%)	6,47 [1,58; 10,38]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	54/135 (40,0%)	NA [12,16; NA]
nein	10/30 (33,3%)	NA [7,92; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	19/44 (43,2%)	13,93 [6,70; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	45/121 (37,2%)	NA [12,68; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	20/55 (36,4%)	NA [10,81; NA]
≥1	44/110 (40,0%)	NA [10,38; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	38/91 (41,8%)	13,93 [10,38; NA]
Nicht-IgG	26/74 (35,1%)	NA [10,81; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	24/85 (28,2%)	NA [NA; NA]
Stadium II	28/57 (49,1%)	12,16 [6,18; NA]
Stadium III	10/20 (50,0%)	7,92 [3,06; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	11/43 (25,6%)	NA [NA; NA]
Stadium II	43/100 (43,0%)	NA [8,71; NA]
Stadium III	6/13 (46,2%)	10,38 [3,06; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	41/110 (37,3%)	NA [10,81; NA]
Hochrisiko	17/38 (44,7%)	13,93 [6,18; NA]

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

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	36/111 (32,4%)	NA [NA; NA]
>30 bis <60%	17/31 (54,8%)	10,71 [3,06; NA]
≥60%	9/18 (50,0%)	6,18 [2,79; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Region		
Europa	37/98 (37,8%)	NA [12,68; NA]
Nordamerika	27/67 (40,3%)	NA [7,92; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Abstammung		
weiß	53/134 (39,6%)	NA [12,39; NA]
afroamerikanisch / schwarz	3/21 (14,3%)	NA [NA; NA]
andere	8/10 (80,0%)	5,45 [2,33; 13,11]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	53/143 (37,1%)	NA [13,11; NA]
beeinträchtigt	11/22 (50,0%)	8,67 [1,41; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	4/38 (10,5%)	NA [NA; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	60/127 (47,2%)	10,38 [6,70; NA]
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B Cell Maturation Antigen); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II Dosierung (Recommended Phase 2 Dose).</p>		

Tabelle 4-214 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RP2D BCMA vortherapiert*

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie		
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	15/40 (37,5%)	NA [5,49; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	13/25 (52,0%)	5,49 [1,64; NA]
weiblich	2/15 (13,3%)	NA [8,80; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	11/28 (39,3%)	NA [2,20; NA]
≥1	4/12 (33,3%)	8,80 [2,76; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	3/10 (30,0%)	8,80 [1,22; NA]
≥1	12/30 (40,0%)	NA [2,76; NA]
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Region		
Europa	10/25 (40,0%)	11,93 [2,76; NA]
Nordamerika	5/15 (33,3%)	NA [1,35; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population		
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode		
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B Cell Maturation Antigen); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II Dosierung (Recommended Phase 2 Dose).		

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – MRD-NegativitätsrateTabelle 4-215 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *MRD-Negativitätsrate – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Datenschnitt: 16.03.2022	
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵	
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Gesamt	
Gesamt	44/165 (26,7%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Geschlecht	
männlich	27/96 (28,1%)
weiblich	17/69 (24,6%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Alter	
<65 Jahre	19/86 (22,1%)
65 bis <75 Jahre	18/55 (32,7%)
≥75 Jahre	7/24 (29,2%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	
≤3	15/43 (34,9%)
>3	29/122 (23,8%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome	
0	43/137 (31,4%)
≥1	1/28 (3,6%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Vorangegangene ASCT	
ja	36/135 (26,7%)
nein	8/30 (26,7%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)	
≤60 ml/min/1,73 m ²	8/44 (18,2%)
>60 ml/min/1,73 m ²	36/121 (29,8%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline	
0	18/55 (32,7%)
≥1	26/110 (23,6%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Myelomtyp	
IgG	25/91 (27,5%)
Nicht-IgG	19/74 (25,7%)

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline	
Stadium I	30/85 (35,3%)
Stadium II	11/57 (19,3%)
Stadium III	3/20 (15,0%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline	
Stadium I	13/43 (30,2%)
Stadium II	28/100 (28,0%)
Stadium III	2/13 (15,4%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil	
Standardrisiko	31/110 (28,2%)
Hochrisiko	11/38 (28,9%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark	
≤30%	31/111 (27,9%)
>30 bis <60%	10/31 (32,3%)
≥60%	3/18 (16,7%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Region	
Europa	31/98 (31,6%)
Nordamerika	13/67 (19,4%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Abstammung	
weiß	37/134 (27,6%)
afroamerikanisch / schwarz	4/21 (19,0%)
andere	3/10 (30,0%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline	
normal	39/143 (27,3%)
beeinträchtigt	5/22 (22,7%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Dosierungsschema	
wöchentliche Dosierung	19/38 (50,0%)
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	25/127 (19,7%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶	
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Gesamt	
Gesamt	30/165 (18,2%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Geschlecht	
männlich	18/96 (18,8%)
weiblich	12/69 (17,4%)

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Alter	
<65 Jahre	12/86 (14,0%)
65 bis <75 Jahre	12/55 (21,8%)
≥75 Jahre	6/24 (25,0%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien	
≤3	10/43 (23,3%)
>3	20/122 (16,4%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome	
0	30/137 (21,9%)
≥1	0/28 (0,0%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Vorangegangene ASCT	
ja	23/135 (17,0%)
nein	7/30 (23,3%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)	
≤60 ml/min/1,73 m ²	6/44 (13,6%)
>60 ml/min/1,73 m ²	24/121 (19,8%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline	
0	14/55 (25,5%)
≥1	16/110 (14,5%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Myelomtyp	
IgG	17/91 (18,7%)
Nicht-IgG	13/74 (17,6%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline	
Stadium I	20/85 (23,5%)
Stadium II	9/57 (15,8%)
Stadium III	1/20 (5,0%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline	
Stadium I	9/43 (20,9%)
Stadium II	20/100 (20,0%)
Stadium III	0/13 (0,0%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil	
Standardrisiko	21/110 (19,1%)
Hochrisiko	8/38 (21,1%)

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark	
≤30%	22/111 (19,8%)
>30 bis <60%	7/31 (22,6%)
≥60%	1/18 (5,6%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Region	
Europa	19/98 (19,4%)
Nordamerika	11/67 (16,4%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Abstammung	
weiß	26/134 (19,4%)
afroamerikanisch / schwarz	2/21 (9,5%)
andere	2/10 (20,0%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline	
normal	27/143 (18,9%)
beeinträchtigt	3/22 (13,6%)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Dosierungsschema	
wöchentliche Dosierung	14/38 (36,8%)
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	16/127 (12,6%)
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B Cell Maturation Antigen); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; min: Minute; ml: Milliliter; m²: Quadratmeter; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II Dosierung (Recommended Phase 2 Dose).</p>	

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – EQ-5D VAS – RP2D nicht-BCMA vortherapiert

Tabelle 4-216 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt EQ-5D VAS - Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte		
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	35/125 (28,0%)	9,89 [4,83; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	19/70 (27,1%)	10,78 [4,83; NA]
weiblich	16/55 (29,1%)	9,23 [3,06; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	16/63 (25,4%)	9,89 [3,48; NA]
65 bis <75 Jahre	14/43 (32,6%)	10,78 [1,18; NA]
\geq 75 Jahre	5/19 (26,3%)	NA [6,90; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
\leq 3	8/31 (25,8%)	4,83 [1,18; NA]
>3	27/94 (28,7%)	10,78 [4,86; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	31/105 (29,5%)	9,89 [4,86; NA]
\geq 1	4/20 (20,0%)	4,73 [1,12; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	30/101 (29,7%)	9,23 [4,80; NA]
nein	5/24 (20,8%)	NA [1,31; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	12/37 (32,4%)	4,83 [1,61; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	23/88 (26,1%)	10,78 [4,86; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	12/38 (31,6%)	9,89 [4,83; NA]
≥1	23/87 (26,4%)	12,26 [3,48; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	24/74 (32,4%)	6,90 [4,80; NA]
Nicht-IgG	11/51 (21,6%)	NA [3,45; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	21/61 (34,4%)	9,89 [4,80; NA]
Stadium II	10/46 (21,7%)	NA [3,45; NA]
Stadium III	4/16 (25,0%)	9,23 [1,12; 9,23]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	5/28 (17,9%)	NA [4,80; NA]
Stadium II	24/81 (29,6%)	10,78 [3,45; NA]
Stadium III	2/10 (20,0%)	9,23 [2,27; 9,23]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	17/85 (20,0%)	NA [6,90; NA]
Hochrisiko	10/26 (38,5%)	4,83 [1,18; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	24/81 (29,6%)	10,78 [4,86; NA]
>30 bis <60%	7/26 (26,9%)	6,90 [3,09; NA]
≥60%	2/15 (13,3%)	NA [3,02; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	29/81 (35,8%)	8,57 [4,73; NA]
Nordamerika	6/44 (13,6%)	NA [6,64; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	28/104 (26,9%)	9,89 [4,80; NA]
beeinträchtigt	7/21 (33,3%)	4,86 [1,31; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	8/19 (42,1%)	12,26 [3,45; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	27/106 (25,5%)	8,57 [4,73; NA]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte		
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	24/125 (19,2%)	14,09 [12,16; NA]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	12/70 (17,1%)	14,09 [12,09; NA]
weiblich	12/55 (21,8%)	NA [9,17; NA]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	10/63 (15,9%)	NA [12,16; NA]
65 bis <75 Jahre	9/43 (20,9%)	14,09 [12,09; 14,09]
≥75 Jahre	5/19 (26,3%)	NA [6,83; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤ 3	5/31 (16,1%)	NA [10,32; NA]
> 3	19/94 (20,2%)	14,09 [12,09; NA]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	21/105 (20,0%)	14,09 [12,16; NA]
≥ 1	3/20 (15,0%)	NA [2,99; NA]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	19/101 (18,8%)	14,09 [12,16; NA]
nein	5/24 (20,8%)	NA [10,32; NA]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤ 60 ml/min/1,73 m ²	9/37 (24,3%)	14,09 [12,09; 14,09]
> 60 ml/min/1,73 m ²	15/88 (17,0%)	NA [12,16; NA]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	7/38 (18,4%)	14,09 [10,71; NA]
≥ 1	17/87 (19,5%)	NA [12,09; NA]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	17/74 (23,0%)	14,09 [10,32; NA]
Nicht-IgG	7/51 (13,7%)	NA [12,09; NA]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	13/61 (21,3%)	NA [10,71; NA]
Stadium II	8/46 (17,4%)	14,09 [12,09; 14,09]
Stadium III	3/16 (18,8%)	NA [1,05; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	2/28 (7,1%)	NA [NA; NA]
Stadium II	19/81 (23,5%)	12,19 [10,71; 14,09]
Stadium III	1/10 (10,0%)	NA [9,17; NA]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	11/85 (12,9%)	NA [NA; NA]
Hochrisiko	8/26 (30,8%)	12,16 [10,32; 14,09]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	17/81 (21,0%)	NA [12,16; NA]
>30 bis $<60\%$	4/26 (15,4%)	14,09 [12,09; 14,09]
$\geq 60\%$	2/15 (13,3%)	NA [8,44; NA]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	21/81 (25,9%)	14,09 [12,09; NA]
Nordamerika	3/44 (6,8%)	NA [10,32; NA]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	19/104 (18,3%)	14,09 [12,16; NA]
beeinträchtigt	5/21 (23,8%)	10,71 [4,73; NA]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	5/19 (26,3%)	NA [10,71; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	19/106 (17,9%)	14,09 [10,32; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B Cell Maturation Antigen); EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analoge Scale; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II Dosierung (Recommended Phase 2 Dose).</p>		

Tabelle 4-217 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt EQ-5D VAS – Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95%-KI] b
Datenschnitt: 16.03.2022		
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte		
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	25/125 (20,0%)	NA [NA; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	15/70 (21,4%)	NA [7,20; NA]
weiblich	10/55 (18,2%)	NA [NA; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	10/63 (15,9%)	NA [NA; NA]
65 bis <75 Jahre	9/43 (20,9%)	NA [6,67; NA]
\geq 75 Jahre	6/19 (31,6%)	NA [1,22; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
\leq 3	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]
>3	23/94 (24,5%)	NA [7,20; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	23/105 (21,9%)	NA [NA; NA]
\geq 1	2/20 (10,0%)	NA [1,18; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	22/101 (21,8%)	NA [7,85; NA]
nein	3/24 (12,5%)	NA [7,20; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95%-KI] b
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤ 60 ml/min/1,73 m ²	9/37 (24,3%)	NA [3,98; NA]
> 60 ml/min/1,73 m ²	16/88 (18,2%)	NA [NA; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	8/38 (21,1%)	NA [6,67; NA]
≥ 1	17/87 (19,5%)	NA [7,20; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	14/74 (18,9%)	NA [NA; NA]
Nicht-IgG	11/51 (21,6%)	NA [1,61; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	11/61 (18,0%)	NA [NA; NA]
Stadium II	10/46 (21,7%)	NA [3,45; NA]
Stadium III	3/16 (18,8%)	NA [1,18; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	5/28 (17,9%)	NA [1,22; NA]
Stadium II	15/81 (18,5%)	NA [NA; NA]
Stadium III	3/10 (30,0%)	1,45 [1,18; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	18/85 (21,2%)	NA [7,20; NA]
Hochrisiko	6/26 (23,1%)	NA [3,94; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95%-KI] b
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	18/81 (22,2%)	NA [NA; NA]
>30 bis <60%	6/26 (23,1%)	7,85 [2,79; NA]
$\geq 60\%$	1/15 (6,7%)	NA [1,18; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	21/81 (25,9%)	NA [7,20; NA]
Nordamerika	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	22/104 (21,2%)	NA [7,20; NA]
beeinträchtigt	3/21 (14,3%)	NA [7,85; NA]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	4/19 (21,1%)	NA [1,61; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	21/106 (19,8%)	NA [7,20; NA]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte		
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	13/125 (10,4%)	NA [NA; NA]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤ 3	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]
>3	11/94 (11,7%)	NA [NA; NA]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	11/105 (10,5%)	NA [NA; NA]
≥ 1	2/20 (10,0%)	NA [5,06; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95%-KI] b
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	11/101 (10,9%)	NA [NA; NA]
nein	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	10/85 (11,8%)	NA [NA; NA]
Hochrisiko	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	10/81 (12,3%)	NA [NA; NA]
Nordamerika	3/44 (6,8%)	NA [10,51; NA]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	11/104 (10,6%)	NA [NA; NA]
beeinträchtigt	2/21 (9,5%)	NA [7,79; NA]
EQ-5D VAS – Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	13/106 (12,3%)	NA [NA; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B Cell Maturation Antigen); EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; m ² : Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II Dosierung (Recommended Phase 2 Dose).		

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – EQ-5D VAS – RP2D BCMA vortherapiert

Tabelle 4-218 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt EQ-5D VAS – Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95%-KI] b
Datenschnitt: 16.03.2022		
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte		
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	13/40 (32,5%)	5,29 [3,06; 8,84]
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	1/10 (10,0%)	NA [3,06; NA]
≥ 1	12/30 (40,0%)	5,29 [2,99; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B Cell Maturation Antigen); EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; RP2D: empfohlene Phase II Dosierung (Recommended Phase 2 Dose).		

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert

Tabelle 4-219 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	49/125 (39,2%)	6,64 [3,06; 8,74]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	26/70 (37,1%)	4,83 [2,96; 12,65]
weiblich	23/55 (41,8%)	6,70 [3,06; 8,77]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	24/63 (38,1%)	6,57 [3,06; 12,65]
65 bis <75 Jahre	17/43 (39,5%)	4,80 [2,96; 8,77]
\geq 75 Jahre	8/19 (42,1%)	8,61 [1,41; 9,23]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
\leq 3	11/31 (35,5%)	4,83 [2,96; NA]
>3	38/94 (40,4%)	7,13 [3,02; 8,77]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	44/105 (41,9%)	6,70 [3,06; 8,74]
\geq 1	5/20 (25,0%)	6,57 [1,12; NA]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	41/101 (40,6%)	6,57 [3,06; 8,74]
nein	8/24 (33,3%)	8,61 [1,31; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤ 60 ml/min/1,73 m ²	13/37 (35,1%)	8,51 [3,06; NA]
> 60 ml/min/1,73 m ²	36/88 (40,9%)	6,57 [3,02; 8,61]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	16/38 (42,1%)	4,83 [1,35; NA]
≥ 1	33/87 (37,9%)	7,13 [3,45; 8,77]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	30/74 (40,5%)	6,70 [3,06; 9,23]
Nicht-IgG	19/51 (37,3%)	4,80 [1,41; 12,16]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	26/61 (42,6%)	4,83 [2,99; 12,65]
Stadium II	19/46 (41,3%)	6,57 [1,45; 8,61]
Stadium III	4/16 (25,0%)	9,23 [1,18; NA]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	10/28 (35,7%)	8,77 [2,96; NA]
Stadium II	35/81 (43,2%)	4,80 [2,99; 8,51]
Stadium III	1/10 (10,0%)	NA [9,23; NA]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	35/85 (41,2%)	6,57 [2,99; 8,74]
Hochrisiko	7/26 (26,9%)	9,23 [3,02; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Fatigue – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	38/81 (46,9%)	6,57 [3,06; 8,61]
>30 bis <60%	9/26 (34,6%)	3,09 [1,18; 12,16]
≥60%	1/15 (6,7%)	NA [1,18; NA]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	38/81 (46,9%)	4,83 [3,02; 8,77]
Nordamerika	11/44 (25,0%)	8,51 [2,96; NA]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	41/104 (39,4%)	6,70 [3,06; 9,23]
beeinträchtigt	8/21 (38,1%)	4,83 [1,15; 8,61]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	16/19 (84,2%)	3,04 [1,18; 4,80]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	33/106 (31,1%)	7,59 [4,80; 12,65]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	58/125 (46,4%)	3,45 [1,61; 5,42]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
Männlich	27/70 (38,6%)	7,10 [3,25; 9,72]
Weiblich	31/55 (56,4%)	1,91 [1,28; 3,06]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	32/63 (50,8%)	2,96 [1,35; 4,86]
65 bis <75 Jahre	18/43 (41,9%)	4,80 [1,35; 8,54]
≥75 Jahre	8/19 (42,1%)	8,57 [1,15; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	13/31 (41,9%)	2,96 [1,18; 8,05]
>3	45/94 (47,9%)	3,94 [1,61; 6,70]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	51/105 (48,6%)	3,48 [1,91; 6,70]
≥1	7/20 (35,0%)	1,45 [1,05; 4,86]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	48/101 (47,5%)	3,48 [1,91; 6,64]
nein	10/24 (41,7%)	2,22 [1,18; NA]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	16/37 (43,2%)	3,48 [1,61; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	42/88 (47,7%)	3,45 [1,35; 6,64]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	18/38 (47,4%)	5,32 [1,22; NA]
≥1	40/87 (46,0%)	3,06 [1,45; 5,42]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	32/74 (43,2%)	4,86 [1,61; 8,05]
Nicht-IgG	26/51 (51,0%)	3,02 [1,28; 5,32]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	33/61 (54,1%)	4,86 [1,45; 7,10]
Stadium II	21/46 (45,7%)	2,96 [1,35; 5,32]
Stadium III	4/16 (25,0%)	NA [1,12; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	13/28 (46,4%)	4,86 [1,45; 8,05]
Stadium II	40/81 (49,4%)	3,02 [1,35; 4,86]
Stadium III	1/10 (10,0%)	NA [1,18; NA]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	39/85 (45,9%)	3,45 [1,61; 6,70]
Hochrisiko	9/26 (34,6%)	8,54 [1,91; NA]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	46/81 (56,8%)	3,02 [1,45; 5,32]
>30 bis <60%	6/26 (23,1%)	NA [1,41; NA]
≥60%	4/15 (26,7%)	4,86 [1,18; NA]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	41/81 (50,6%)	3,25 [1,41; 7,10]
Nordamerika	17/44 (38,6%)	4,86 [1,91; 6,64]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	49/104 (47,1%)	3,48 [1,61; 6,64]
beeinträchtigt	9/21 (42,9%)	2,96 [1,15; NA]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	16/19 (84,2%)	3,47 [1,18; 7,10]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	42/106 (39,6%)	3,25 [1,45; 6,64]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	30/125 (24,0%)	NA [6,64; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	18/70 (25,7%)	NA [3,06; NA]
weiblich	12/55 (21,8%)	NA [6,64; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	15/63 (23,8%)	NA [3,75; NA]
65 bis <75 Jahre	8/43 (18,6%)	NA [5,42; NA]
≥75 Jahre	7/19 (36,8%)	8,61 [3,06; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	7/31 (22,6%)	NA [4,80; NA]
>3	23/94 (24,5%)	NA [6,64; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	28/105 (26,7%)	NA [5,32; NA]
≥1	2/20 (10,0%)	NA [1,18; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	23/101 (22,8%)	NA [5,42; NA]
nein	7/24 (29,2%)	NA [3,06; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	11/37 (29,7%)	NA [4,80; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	19/88 (21,6%)	NA [8,61; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	12/38 (31,6%)	NA [3,06; NA]
≥ 1	18/87 (20,7%)	NA [8,61; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	19/74 (25,7%)	NA [4,86; NA]
Nicht-IgG	11/51 (21,6%)	NA [4,80; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	17/61 (27,9%)	NA [3,06; NA]
Stadium II	13/46 (28,3%)	8,61 [3,75; NA]
Stadium III	0/16 (0,0%)	NA [NA; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	4/28 (14,3%)	NA [3,02; NA]
Stadium II	25/81 (30,9%)	8,61 [4,80; NA]
Stadium III	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	20/85 (23,5%)	NA [4,86; NA]
Hochrisiko	7/26 (26,9%)	5,42 [3,02; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	21/81 (25,9%)	NA [6,64; NA]
>30 bis $<60\%$	5/26 (19,2%)	NA [1,61; NA]
$\geq 60\%$	3/15 (20,0%)	5,42 [1,18; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	24/81 (29,6%)	NA [4,86; NA]
Nordamerika	6/44 (13,6%)	NA [6,64; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	22/104 (21,2%)	NA [NA; NA]
beeinträchtigt	8/21 (38,1%)	4,86 [1,31; 8,61]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	9/19 (47,4%)	8,61 [4,80; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	21/106 (19,8%)	NA [NA; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Insomnie – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	38/125 (30,4%)	13,96 [5,29; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	17/70 (24,3%)	13,96 [8,05; NA]
weiblich	21/55 (38,2%)	5,29 [2,99; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	20/63 (31,7%)	13,96 [3,06; NA]
65 bis <75 Jahre	12/43 (27,9%)	NA [2,96; NA]
\geq 75 Jahre	6/19 (31,6%)	NA [3,06; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
\leq 3	8/31 (25,8%)	13,96 [3,48; 13,96]
>3	30/94 (31,9%)	NA [3,45; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Insomnie – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	31/105 (29,5%)	13,96 [6,90; NA]
≥ 1	7/20 (35,0%)	2,96 [1,05; 3,06]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	31/101 (30,7%)	9,23 [3,48; NA]
nein	7/24 (29,2%)	13,96 [3,02; 13,96]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤ 60 ml/min/1,73 m ²	11/37 (29,7%)	NA [3,06; NA]
> 60 ml/min/1,73 m ²	27/88 (30,7%)	13,96 [5,09; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	11/38 (28,9%)	NA [1,58; NA]
≥ 1	27/87 (31,0%)	9,23 [3,45; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	22/74 (29,7%)	13,96 [5,32; NA]
Nicht-IgG	16/51 (31,4%)	6,90 [2,99; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	20/61 (32,8%)	13,96 [5,32; NA]
Stadium II	14/46 (30,4%)	5,09 [1,58; NA]
Stadium III	4/16 (25,0%)	9,23 [1,12; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	5/28 (17,9%)	NA [8,05; NA]
Stadium II	28/81 (34,6%)	6,90 [3,02; NA]
Stadium III	2/10 (20,0%)	9,23 [5,32; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	26/85 (30,6%)	13,96 [5,09; NA]
Hochrisiko	4/26 (15,4%)	NA [8,51; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	30/81 (37,0%)	8,51 [3,48; NA]
>30 bis <60%	4/26 (15,4%)	NA [1,18; NA]
≥60%	2/15 (13,3%)	NA [1,15; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	28/81 (34,6%)	13,96 [5,29; NA]
Nordamerika	10/44 (22,7%)	8,05 [2,99; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	35/104 (33,7%)	8,51 [3,45; NA]
beeinträchtigt	3/21 (14,3%)	13,96 [2,99; 13,96]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	9/19 (47,4%)	NA [3,06; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	29/106 (27,4%)	13,96 [5,32; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	26/125 (20,8%)	14,49 [12,26; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	13/70 (18,6%)	14,49 [12,26; NA]
weiblich	13/55 (23,6%)	NA [6,64; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	16/63 (25,4%)	14,49 [5,16; NA]
65 bis <75 Jahre	7/43 (16,3%)	NA [12,26; NA]
≥75 Jahre	3/19 (15,8%)	NA [6,90; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	7/31 (22,6%)	NA [1,31; NA]
>3	19/94 (20,2%)	14,49 [12,26; 14,49]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	21/105 (20,0%)	14,49 [14,49; NA]
≥1	5/20 (25,0%)	5,16 [1,05; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	22/101 (21,8%)	14,49 [12,26; NA]
nein	4/24 (16,7%)	NA [3,02; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	7/37 (18,9%)	NA [6,64; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	19/88 (21,6%)	14,49 [12,26; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	6/38 (15,8%)	NA [NA; NA]
≥1	20/87 (23,0%)	14,49 [6,93; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	17/74 (23,0%)	14,49 [12,26; NA]
Nicht-IgG	9/51 (17,6%)	NA [6,64; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	12/61 (19,7%)	14,49 [12,26; NA]
Stadium II	10/46 (21,7%)	NA [3,45; NA]
Stadium III	4/16 (25,0%)	6,93 [1,12; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	3/28 (10,7%)	14,49 [14,49; NA]
Stadium II	18/81 (22,2%)	NA [12,26; NA]
Stadium III	3/10 (30,0%)	6,93 [1,12; 6,93]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	16/85 (18,8%)	14,49 [14,49; NA]
Hochrisiko	5/26 (19,2%)	NA [6,93; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	21/81 (25,9%)	14,49 [12,26; NA]
>30 bis <60%	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]
≥60%	2/15 (13,3%)	NA [1,18; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	19/81 (23,5%)	14,49 [12,26; NA]
Nordamerika	7/44 (15,9%)	NA [3,42; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	24/104 (23,1%)	14,49 [12,26; NA]
beeinträchtigt	2/21 (9,5%)	NA [6,64; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	5/19 (26,3%)	NA [12,26; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	21/106 (19,8%)	14,49 [NA; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Obstipation – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	28/125 (22,4%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	14/70 (20,0%)	NA [NA; NA]
weiblich	14/55 (25,5%)	NA [3,45; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	17/63 (27,0%)	NA [2,99; NA]
65 bis <75 Jahre	9/43 (20,9%)	NA [3,45; NA]
\geq 75 Jahre	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
\leq 3	9/31 (29,0%)	9,89 [1,18; NA]
>3	19/94 (20,2%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	24/105 (22,9%)	NA [NA; NA]
\geq 1	4/20 (20,0%)	NA [1,18; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	22/101 (21,8%)	NA [NA; NA]
nein	6/24 (25,0%)	NA [1,35; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	5/37 (13,5%)	NA [NA; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	23/88 (26,1%)	NA [3,45; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	8/38 (21,1%)	NA [9,89; NA]
≥1	20/87 (23,0%)	NA [3,45; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	19/74 (25,7%)	NA [4,86; NA]
Nicht-IgG	9/51 (17,6%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	16/61 (26,2%)	NA [9,89; NA]
Stadium II	9/46 (19,6%)	NA [3,98; NA]
Stadium III	3/16 (18,8%)	NA [1,18; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	8/28 (28,6%)	NA [1,22; NA]
Stadium II	16/81 (19,8%)	NA [NA; NA]
Stadium III	1/10 (10,0%)	NA [1,18; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	21/85 (24,7%)	NA [4,86; NA]
Hochrisiko	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	23/81 (28,4%)	NA [4,86; NA]
>30 bis <60%	4/26 (15,4%)	NA [1,41; NA]
≥60%	1/15 (6,7%)	NA [1,18; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	22/81 (27,2%)	NA [NA; NA]
Nordamerika	6/44 (13,6%)	NA [4,86; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	24/104 (23,1%)	NA [9,89; NA]
beeinträchtigt	4/21 (19,0%)	NA [1,18; NA]
Obstipation – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	6/19 (31,6%)	NA [3,45; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	22/106 (20,8%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	23/125 (18,4%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	10/70 (14,3%)	NA [12,62; NA]
weiblich	13/55 (23,6%)	NA [6,80; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	12/63 (19,0%)	NA [7,13; NA]
65 bis <75 Jahre	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]
≥75 Jahre	7/19 (36,8%)	12,62 [1,15; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤ 3	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]
> 3	21/94 (22,3%)	NA [12,62; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	20/105 (19,0%)	NA [12,62; NA]
≥ 1	3/20 (15,0%)	NA [1,12; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	18/101 (17,8%)	NA [12,62; NA]
nein	5/24 (20,8%)	NA [1,41; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤ 60 ml/min/1,73 m ²	5/37 (13,5%)	NA [NA; NA]
> 60 ml/min/1,73 m ²	18/88 (20,5%)	NA [12,62; NA]
Diarrhoe - Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	7/38 (18,4%)	NA [12,62; NA]
≥ 1	16/87 (18,4%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	12/74 (16,2%)	NA [12,62; NA]
Nicht-IgG	11/51 (21,6%)	NA [6,70; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	11/61 (18,0%)	NA [12,62; NA]
Stadium II	11/46 (23,9%)	NA [3,94; NA]
Stadium III	1/16 (6,3%)	NA [1,45; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	4/28 (14,3%)	NA [6,80; NA]
Stadium II	17/81 (21,0%)	NA [12,62; NA]
Stadium III	1/10 (10,0%)	NA [1,45; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	18/85 (21,2%)	NA [12,62; NA]
Hochrisiko	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	15/81 (18,5%)	NA [NA; NA]
>30 bis <60%	5/26 (19,2%)	12,62 [6,70; NA]
≥60%	3/15 (20,0%)	NA [1,18; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	15/81 (18,5%)	NA [NA; NA]
Nordamerika	8/44 (18,2%)	NA [3,94; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	18/104 (17,3%)	NA [NA; NA]
beeinträchtigt	5/21 (23,8%)	NA [1,15; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	5/19 (26,3%)	NA [7,13; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	18/106 (17,0%)	NA [12,62; NA]
Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Fatigue – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Fatigue – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	36/125 (28,8%)	12,19 [10,28; 14,72]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Fatigue – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	22/70 (31,4%)	12,09 [8,90; 13,50]
weiblich	14/55 (25,5%)	14,72 [8,71; 14,72]
Fatigue – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	17/63 (27,0%)	12,58 [10,97; NA]
65 bis <75 Jahre	14/43 (32,6%)	10,28 [7,52; 12,19]
\geq 75 Jahre	5/19 (26,3%)	NA [2,92; NA]
Fatigue – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
\leq 3	8/31 (25,8%)	14,72 [4,73; NA]
>3	28/94 (29,8%)	12,09 [8,90; 13,50]
Fatigue – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	32/105 (30,5%)	12,19 [10,97; 14,72]
\geq 1	4/20 (20,0%)	8,28 [1,38; NA]
Fatigue – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	31/101 (30,7%)	12,09 [8,90; 13,50]
nein	5/24 (20,8%)	NA [7,52; NA]
Fatigue – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
\leq 60 ml/min/1,73 m ²	10/37 (27,0%)	12,09 [4,73; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	26/88 (29,5%)	12,19 [10,28; 14,72]
Fatigue – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	10/38 (26,3%)	13,50 [8,90; NA]
\geq 1	26/87 (29,9%)	12,09 [8,71; 14,72]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Fatigue – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	22/74 (29,7%)	12,58 [8,71; 14,72]
Nicht-IgG	14/51 (27,5%)	12,09 [8,44; NA]
Fatigue – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	18/61 (29,5%)	12,58 [10,28; 14,72]
Stadium II	16/46 (34,8%)	8,44 [6,50; 12,09]
Stadium III	2/16 (12,5%)	NA [4,73; NA]
Fatigue – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	7/28 (25,0%)	13,50 [12,58; NA]
Stadium II	29/81 (35,8%)	10,28 [7,52; 12,09]
Stadium III	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]
Fatigue – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	26/85 (30,6%)	12,09 [8,71; 14,72]
Hochrisiko	7/26 (26,9%)	12,19 [8,28; NA]
Fatigue – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	26/81 (32,1%)	12,19 [8,71; NA]
>30 bis $<60\%$	7/26 (26,9%)	12,09 [3,02; NA]
$\geq 60\%$	2/15 (13,3%)	NA [8,28; NA]
Fatigue – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	29/81 (35,8%)	12,09 [8,71; 14,72]
Nordamerika	7/44 (15,9%)	13,50 [13,50; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Fatigue – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	30/104 (28,8%)	12,19 [10,97; 14,72]
beeinträchtigt	6/21 (28,6%)	8,90 [1,25; NA]
Fatigue – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	12/19 (63,2%)	12,09 [6,80; 14,72]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	24/106 (22,6%)	12,58 [10,28; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	42/125 (33,6%)	12,09 [7,49; 13,50]
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	20/70 (28,6%)	12,58 [10,51; NA]
weiblich	22/55 (40,0%)	7,06 [5,26; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	25/63 (39,7%)	10,78 [5,26; 13,50]
65 bis <75 Jahre	11/43 (25,6%)	13,50 [6,64; NA]
\geq 75 Jahre	6/19 (31,6%)	NA [6,67; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
\leq 3	10/31 (32,3%)	13,50 [6,64; NA]
>3	32/94 (34,0%)	12,09 [7,06; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	37/105 (35,2%)	12,58 [8,38; 13,50]
\geq 1	5/20 (25,0%)	NA [1,05; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	35/101 (34,7%)	12,09 [7,06; 13,50]
nein	7/24 (29,2%)	NA [1,35; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	11/37 (29,7%)	12,09 [10,51; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	31/88 (35,2%)	12,58 [6,87; 13,50]
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	11/38 (28,9%)	13,50 [13,50; NA]
≥1	31/87 (35,6%)	10,51 [6,67; 12,58]
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	24/74 (32,4%)	13,50 [8,38; NA]
Nicht-IgG	18/51 (35,3%)	10,51 [5,26; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	24/61 (39,3%)	10,78 [7,06; 13,50]
Stadium II	15/46 (32,6%)	12,09 [3,88; NA]
Stadium III	3/16 (18,8%)	NA [1,12; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	9/28 (32,1%)	13,50 [6,87; 13,50]
Stadium II	29/81 (35,8%)	10,78 [6,64; NA]
Stadium III	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	28/85 (32,9%)	12,58 [6,87; 13,50]
Hochrisiko	5/26 (19,2%)	NA [10,78; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	33/81 (40,7%)	10,51 [6,64; 13,50]
>30 bis <60%	6/26 (23,1%)	13,50 [6,64; NA]
$\geq 60\%$	2/15 (13,3%)	NA [1,54; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	29/81 (35,8%)	12,09 [6,87; NA]
Nordamerika	13/44 (29,5%)	13,50 [6,64; 13,50]
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	38/104 (36,5%)	12,09 [7,06; 13,50]
beeinträchtigt	4/21 (19,0%)	NA [6,67; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	11/19 (57,9%)	13,50 [5,03; 13,50]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	31/106 (29,2%)	12,09 [8,38; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Dyspnoe - Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	20/125 (16,0%)	NA [NA; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	14/70 (20,0%)	NA [12,09; NA]
weiblich	6/55 (10,9%)	NA [NA; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	12/63 (19,0%)	NA [12,09; NA]
65 bis <75 Jahre	6/43 (14,0%)	NA [8,44; NA]
≥ 75 Jahre	2/19 (10,5%)	NA [12,85; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤ 3	6/31 (19,4%)	NA [8,48; NA]
> 3	14/94 (14,9%)	NA [12,85; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	18/105 (17,1%)	NA [NA; NA]
≥ 1	2/20 (10,0%)	NA [1,38; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	17/101 (16,8%)	NA [NA; NA]
nein	3/24 (12,5%)	NA [12,85; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤ 60 ml/min/1,73 m ²	5/37 (13,5%)	NA [12,85; NA]
> 60 ml/min/1,73 m ²	15/88 (17,0%)	NA [NA; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	7/38 (18,4%)	NA [8,48; NA]
≥ 1	13/87 (14,9%)	NA [12,85; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	11/74 (14,9%)	NA [NA; NA]
Nicht-IgG	9/51 (17,6%)	NA [12,09; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	14/61 (23,0%)	NA [12,85; NA]
Stadium II	6/46 (13,0%)	NA [12,09; NA]
Stadium III	0/16 (0,0%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]
Stadium II	17/81 (21,0%)	NA [12,09; NA]
Stadium III	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	14/85 (16,5%)	NA [NA; NA]
Hochrisiko	5/26 (19,2%)	NA [8,44; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	14/81 (17,3%)	NA [12,85; NA]
>30 bis <60%	3/26 (11,5%)	NA [12,09; NA]
≥60%	2/15 (13,3%)	NA [5,36; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	16/81 (19,8%)	NA [12,85; NA]
Nordamerika	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	16/104 (15,4%)	NA [NA; NA]
beeinträchtigt	4/21 (19,0%)	NA [4,73; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	6/19 (31,6%)	NA [5,36; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	14/106 (13,2%)	NA [12,85; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	24/125 (19,2%)	NA [13,31; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	12/70 (17,1%)	NA [13,90; NA]
weiblich	12/55 (21,8%)	NA [10,81; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	13/63 (20,6%)	NA [13,90; NA]
65 bis <75 Jahre	8/43 (18,6%)	13,31 [13,31; NA]
\geq 75 Jahre	3/19 (15,8%)	NA [10,51; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
\leq 3	4/31 (12,9%)	NA [13,90; NA]
>3	20/94 (21,3%)	NA [13,31; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	18/105 (17,1%)	NA [13,90; NA]
\geq 1	6/20 (30,0%)	8,67 [2,99; 10,32]
Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	18/101 (17,8%)	NA [13,31; NA]
nein	6/24 (25,0%)	13,90 [8,67; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
\leq 60 ml/min/1,73 m ²	7/37 (18,9%)	NA [10,51; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	17/88 (19,3%)	NA [13,90; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	7/38 (18,4%)	NA [NA; NA]
≥ 1	17/87 (19,5%)	13,90 [13,31; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	14/74 (18,9%)	NA [13,31; NA]
Nicht-IgG	10/51 (19,6%)	NA [10,51; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	14/61 (23,0%)	NA [13,90; NA]
Stadium II	9/46 (19,6%)	13,31 [8,74; NA]
Stadium III	1/16 (6,3%)	NA [5,26; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]
Stadium II	18/81 (22,2%)	13,90 [10,81; NA]
Stadium III	1/10 (10,0%)	NA [5,26; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	17/85 (20,0%)	13,90 [13,31; NA]
Hochrisiko	2/26 (7,7%)	NA [10,32; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	19/81 (23,5%)	NA [13,31; NA]
>30 bis $<60\%$	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]
$\geq 60\%$	2/15 (13,3%)	NA [10,32; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	19/81 (23,5%)	NA [13,31; NA]
Nordamerika	5/44 (11,4%)	NA [10,51; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	23/104 (22,1%)	NA [13,31; NA]
beeinträchtigt	1/21 (4,8%)	13,90 [NA; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	4/19 (21,1%)	NA [NA; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	20/106 (18,9%)	13,90 [13,31; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	15/125 (12,0%)	NA [14,42; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	11/63 (17,5%)	NA [14,42; NA]
65 bis <75 Jahre	4/43 (9,3%)	NA [12,19; NA]
\geq 75 Jahre	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
\leq 3	5/31 (16,1%)	NA [8,38; NA]
>3	10/94 (10,6%)	14,42 [NA; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	11/105 (10,5%)	NA [14,42; NA]
\geq 1	4/20 (20,0%)	NA [1,05; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	11/101 (10,9%)	NA [14,42; NA]
nein	4/24 (16,7%)	NA [8,38; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤ 60 ml/min/1,73 m ²	2/37 (5,4%)	NA [NA; NA]
> 60 ml/min/1,73 m ²	13/88 (14,8%)	14,42 [14,42; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]
≥ 1	12/87 (13,8%)	14,42 [14,42; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	10/74 (13,5%)	14,42 [14,42; NA]
Nicht-IgG	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	3/28 (10,7%)	14,42 [14,42; NA]
Stadium II	12/81 (14,8%)	NA [NA; NA]
Stadium III	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	10/85 (11,8%)	14,42 [14,42; NA]
Hochrisiko	2/26 (7,7%)	NA [12,19; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	12/81 (14,8%)	NA [14,42; NA]
>30 bis <60%	1/26 (3,8%)	NA [NA; NA]
$\geq 60\%$	1/15 (6,7%)	NA [2,96; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	12/81 (14,8%)	14,42 [14,42; NA]
Nordamerika	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	14/104 (13,5%)	NA [14,42; NA]
beeinträchtigt	1/21 (4,8%)	NA [8,38; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	4/19 (21,1%)	NA [12,19; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	11/106 (10,4%)	14,42 [NA; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	23/125 (18,4%)	15,34 [NA; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	12/70 (17,1%)	15,34 [NA; NA]
weiblich	11/55 (20,0%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	12/63 (19,0%)	15,34 [NA; NA]
65 bis <75 Jahre	9/43 (20,9%)	NA [10,35; NA]
≥ 75 Jahre	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤ 3	7/31 (22,6%)	15,34 [NA; NA]
> 3	16/94 (17,0%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	21/105 (20,0%)	15,34 [NA; NA]
≥ 1	2/20 (10,0%)	NA [1,38; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	18/101 (17,8%)	15,34 [NA; NA]
nein	5/24 (20,8%)	NA [6,74; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤ 60 ml/min/1,73 m ²	4/37 (10,8%)	NA [NA; NA]
> 60 ml/min/1,73 m ²	19/88 (21,6%)	15,34 [NA; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	8/38 (21,1%)	15,34 [NA; NA]
≥ 1	15/87 (17,2%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	16/74 (21,6%)	15,34 [NA; NA]
Nicht-IgG	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	15/61 (24,6%)	15,34 [NA; NA]
Stadium II	6/46 (13,0%)	NA [NA; NA]
Stadium III	2/16 (12,5%)	NA [1,15; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	8/28 (28,6%)	15,34 [6,74; 15,34]
Stadium II	13/81 (16,0%)	NA [NA; NA]
Stadium III	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	18/85 (21,2%)	15,34 [NA; NA]
Hochrisiko	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	19/81 (23,5%)	15,34 [NA; NA]
>30 bis $<60\%$	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]
$\geq 60\%$	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	18/81 (22,2%)	NA [NA; NA]
Nordamerika	5/44 (11,4%)	15,34 [NA; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	19/104 (18,3%)	15,34 [NA; NA]
beeinträchtigt	4/21 (19,0%)	NA [1,12; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	4/19 (21,1%)	15,34 [NA; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	19/106 (17,9%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	17/125 (13,6%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	7/70 (10,0%)	NA [NA; NA]
weiblich	10/55 (18,2%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	10/63 (15,9%)	NA [NA; NA]
65 bis <75 Jahre	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]
\geq 75 Jahre	3/19 (15,8%)	NA [6,87; NA]
Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
\leq 3	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]
>3	16/94 (17,0%)	NA [12,55; NA]
Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	13/105 (12,4%)	NA [NA; NA]
\geq 1	4/20 (20,0%)	NA [1,12; NA]
Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	15/101 (14,9%)	NA [12,55; NA]
nein	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
\leq 60 ml/min/1,73 m ²	2/37 (5,4%)	NA [NA; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	15/88 (17,0%)	NA [12,55; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	6/38 (15,8%)	NA [12,55; NA]
≥ 1	11/87 (12,6%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	10/74 (13,5%)	NA [12,55; NA]
Nicht-IgG	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	4/28 (14,3%)	NA [9,17; NA]
Stadium II	12/81 (14,8%)	NA [NA; NA]
Stadium III	1/10 (10,0%)	NA [6,87; NA]
Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	12/85 (14,1%)	NA [12,55; NA]
Hochrisiko	4/26 (15,4%)	NA [8,28; NA]
Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	11/81 (13,6%)	NA [NA; NA]
>30 bis $<60\%$	3/26 (11,5%)	NA [12,55; NA]
$\geq 60\%$	3/15 (20,0%)	NA [1,15; NA]
Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	12/81 (14,8%)	NA [NA; NA]
Nordamerika	5/44 (11,4%)	NA [9,17; NA]
Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	16/104 (15,4%)	NA [NA; NA]
beeinträchtigt	1/21 (4,8%)	NA [6,57; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Diarrhoe – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	3/19 (15,8%)	NA [NA; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	14/106 (13,2%)	NA [12,55; NA]
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; min: Minute; ml: Milliliter; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: nicht verfügbar; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II Dosierung (Recommended Phase 2 Dose).</p>		

Tabelle 4-220 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte		
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte		
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	61/125 (48,8%)	2,99 [1,28; 5,13]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	32/70 (45,7%)	3,25 [1,22; 9,10]
weiblich	29/55 (52,7%)	1,91 [1,22; 5,13]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	29/63 (46,0%)	3,19 [1,25; 9,10]
65 bis <75 Jahre	23/43 (53,5%)	2,07 [1,18; 5,78]
\geq 75 Jahre	9/19 (47,4%)	2,35 [1,15; NA]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
\leq 3	14/31 (45,2%)	5,78 [1,18; 11,73]
>3	47/94 (50,0%)	2,73 [1,25; 4,86]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	52/105 (49,5%)	2,99 [1,41; 5,39]
\geq 1	9/20 (45,0%)	3,06 [1,05; 7,33]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	50/101 (49,5%)	2,73 [1,25; 5,13]
nein	11/24 (45,8%)	3,61 [1,18; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	20/37 (54,1%)	1,41 [1,18; 6,77]
>60 ml/min/1,73 m ²	41/88 (46,6%)	3,02 [1,41; 7,10]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	21/38 (55,3%)	3,19 [1,22; 9,10]
≥1	40/87 (46,0%)	2,73 [1,22; 5,39]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	37/74 (50,0%)	3,19 [1,41; 6,77]
Nicht-IgG	24/51 (47,1%)	1,58 [1,18; 5,39]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	33/61 (54,1%)	3,02 [1,22; 5,39]
Stadium II	19/46 (41,3%)	3,98 [1,41; 8,74]
Stadium III	8/16 (50,0%)	1,22 [1,12; 1,45]
Fatigue - Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	14/28 (50,0%)	3,02 [1,18; 11,73]
Stadium II	37/81 (45,7%)	3,98 [1,41; 7,33]
Stadium III	5/10 (50,0%)	1,18 [1,18; 13,93]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	40/85 (47,1%)	3,45 [1,41; 6,77]
Hochrisiko	14/26 (53,8%)	1,43 [1,18; 2,99]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	44/81 (54,3%)	3,25 [1,41; 5,78]
>30 bis <60%	10/26 (38,5%)	1,41 [1,15; NA]
≥60%	6/15 (40,0%)	1,22 [1,18; 2,73]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	48/81 (59,3%)	3,02 [1,25; 5,13]
Nordamerika	13/44 (29,5%)	1,91 [1,18; NA]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	53/104 (51,0%)	2,99 [1,25; 5,03]
beeinträchtigt	8/21 (38,1%)	7,10 [1,18; NA]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	8/19 (42,1%)	NA [5,03; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	53/106 (50,0%)	1,58 [1,22; 3,19]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	42/125 (33,6%)	7,56 [5,09; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	21/70 (30,0%)	13,93 [5,09; NA]
weiblich	21/55 (38,2%)	6,57 [2,96; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	21/63 (33,3%)	8,05 [3,45; NA]
65 bis <75 Jahre	15/43 (34,9%)	6,93 [3,02; NA]
≥75 Jahre	6/19 (31,6%)	NA [1,45; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	5/31 (16,1%)	NA [6,77; NA]
>3	37/94 (39,4%)	6,57 [3,09; 13,93]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	36/105 (34,3%)	8,05 [5,09; NA]
≥1	6/20 (30,0%)	6,57 [1,12; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	38/101 (37,6%)	6,90 [3,45; 13,93]
nein	4/24 (16,7%)	NA [1,41; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	13/37 (35,1%)	6,90 [3,09; 13,93]
>60 ml/min/1,73 m ²	29/88 (33,0%)	7,56 [3,45; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	10/38 (26,3%)	NA [5,09; NA]
≥1	32/87 (36,8%)	6,90 [3,02; 13,93]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	25/74 (33,8%)	8,71 [5,32; NA]
Nicht-IgG	17/51 (33,3%)	6,90 [1,45; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	22/61 (36,1%)	8,05 [5,09; NA]
Stadium II	16/46 (34,8%)	6,57 [1,61; NA]
Stadium III	4/16 (25,0%)	13,93 [1,45; 13,93]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	9/28 (32,1%)	8,05 [1,45; NA]
Stadium II	27/81 (33,3%)	7,33 [3,09; NA]
Stadium III	4/10 (40,0%)	5,32 [1,45; 13,93]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	25/85 (29,4%)	NA [6,57; NA]
Hochrisiko	11/26 (42,3%)	3,09 [1,45; 13,93]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	29/81 (35,8%)	8,05 [5,32; NA]
>30 bis $<60\%$	9/26 (34,6%)	3,09 [1,18; NA]
$\geq 60\%$	3/15 (20,0%)	NA [1,18; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	31/81 (38,3%)	7,33 [3,45; NA]
Nordamerika	11/44 (25,0%)	7,56 [2,96; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	40/104 (38,5%)	6,90 [3,45; 13,93]
beeinträchtigt	2/21 (9,5%)	NA [2,96; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	8/19 (42,1%)	NA [1,18; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	34/106 (32,1%)	6,90 [3,45; NA]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte		
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	39/125 (31,2%)	NA [3,25; NA]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	27/70 (38,6%)	3,25 [1,18; NA]
weiblich	12/55 (21,8%)	NA [6,70; NA]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	19/63 (30,2%)	NA [3,15; NA]
65 bis <75 Jahre	14/43 (32,6%)	NA [1,25; NA]
\geq 75 Jahre	6/19 (31,6%)	NA [1,22; NA]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
\leq 3	7/31 (22,6%)	NA [3,15; NA]
>3	32/94 (34,0%)	8,74 [2,73; NA]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	35/105 (33,3%)	11,73 [3,15; NA]
\geq 1	4/20 (20,0%)	NA [1,18; NA]
Schmerz - Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	34/101 (33,7%)	11,73 [2,73; NA]
nein	5/24 (20,8%)	NA [3,15; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	13/37 (35,1%)	8,74 [1,18; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	26/88 (29,5%)	NA [3,15; NA]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	11/38 (28,9%)	NA [2,99; NA]
≥1	28/87 (32,2%)	8,74 [2,73; NA]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	25/74 (33,8%)	11,73 [2,73; NA]
Nicht-IgG	14/51 (27,5%)	NA [2,79; NA]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	21/61 (34,4%)	NA [3,25; NA]
Stadium II	12/46 (26,1%)	NA [1,41; NA]
Stadium III	5/16 (31,3%)	6,70 [1,12; NA]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	10/28 (35,7%)	11,73 [1,18; NA]
Stadium II	23/81 (28,4%)	NA [3,15; NA]
Stadium III	4/10 (40,0%)	1,45 [1,12; 6,70]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	26/85 (30,6%)	NA [3,25; NA]
Hochrisiko	11/26 (42,3%)	2,73 [1,18; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	27/81 (33,3%)	NA [5,09; NA]
>30 bis <60%	8/26 (30,8%)	3,25 [1,18; NA]
≥60%	3/15 (20,0%)	NA [1,15; NA]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	26/81 (32,1%)	NA [3,25; NA]
Nordamerika	13/44 (29,5%)	5,39 [1,18; NA]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	34/104 (32,7%)	11,73 [3,25; NA]
beeinträchtigt	5/21 (23,8%)	NA [1,15; NA]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	6/19 (31,6%)	NA [4,86; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	33/106 (31,1%)	8,74 [2,73; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	35/125 (28,0%)	13,93 [6,96; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	15/70 (21,4%)	14,16 [13,93; NA]
weiblich	20/55 (36,4%)	6,57 [3,06; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	17/63 (27,0%)	13,93 [6,57; NA]
65 bis <75 Jahre	12/43 (27,9%)	14,16 [3,06; 14,16]
≥75 Jahre	6/19 (31,6%)	NA [1,45; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	6/31 (19,4%)	NA [7,79; NA]
>3	29/94 (30,9%)	13,93 [5,09; 14,16]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	30/105 (28,6%)	13,93 [7,79; NA]
≥1	5/20 (25,0%)	8,74 [1,18; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	30/101 (29,7%)	13,93 [6,50; NA]
nein	5/24 (20,8%)	NA [3,25; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	11/37 (29,7%)	13,93 [2,99; 14,16]
>60 ml/min/1,73 m ²	24/88 (27,3%)	NA [6,50; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	5/38 (13,2%)	14,16 [14,16; NA]
≥1	30/87 (34,5%)	7,79 [3,06; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	20/74 (27,0%)	13,93 [6,57; NA]
Nicht-IgG	15/51 (29,4%)	8,74 [5,09; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	17/61 (27,9%)	NA [6,96; NA]
Stadium II	12/46 (26,1%)	14,16 [3,02; 14,16]
Stadium III	5/16 (31,3%)	7,69 [1,12; 13,93]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	7/28 (25,0%)	NA [5,39; NA]
Stadium II	20/81 (24,7%)	14,16 [8,74; 14,16]
Stadium III	4/10 (40,0%)	1,45 [1,18; 13,93]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	20/85 (23,5%)	NA [6,96; NA]
Hochrisiko	9/26 (34,6%)	13,93 [1,18; 14,16]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	26/81 (32,1%)	13,93 [6,50; NA]
>30 bis <60%	6/26 (23,1%)	14,16 [1,18; 14,16]
$\geq 60\%$	2/15 (13,3%)	NA [1,18; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	27/81 (33,3%)	13,93 [6,96; 14,16]
Nordamerika	8/44 (18,2%)	8,71 [3,02; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	33/104 (31,7%)	13,93 [6,50; NA]
beeinträchtigt	2/21 (9,5%)	NA [3,02; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	6/19 (31,6%)	NA [6,50; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	29/106 (27,4%)	13,93 [5,39; 14,16]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	40/125 (32,0%)	10,84 [3,45; NA]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	26/70 (37,1%)	8,48 [2,99; 12,45]
weiblich	14/55 (25,5%)	NA [3,19; NA]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	20/63 (31,7%)	10,84 [3,15; NA]
65 bis <75 Jahre	14/43 (32,6%)	8,48 [1,41; NA]
≥75 Jahre	6/19 (31,6%)	NA [1,41; NA]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	11/31 (35,5%)	4,80 [1,22; NA]
>3	29/94 (30,9%)	12,45 [3,98; NA]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	36/105 (34,3%)	10,84 [3,19; NA]
≥1	4/20 (20,0%)	NA [1,18; NA]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	34/101 (33,7%)	8,54 [2,99; NA]
nein	6/24 (25,0%)	NA [3,19; NA]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	11/37 (29,7%)	NA [1,25; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	29/88 (33,0%)	8,54 [3,15; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	9/38 (23,7%)	NA [8,54; NA]
≥ 1	31/87 (35,6%)	6,96 [2,99; NA]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	27/74 (36,5%)	8,54 [2,99; NA]
Nicht-IgG	13/51 (25,5%)	NA [2,99; NA]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	22/61 (36,1%)	10,84 [3,15; NA]
Stadium II	12/46 (26,1%)	NA [1,91; NA]
Stadium III	6/16 (37,5%)	2,96 [1,18; NA]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	10/28 (35,7%)	8,90 [2,99; NA]
Stadium II	25/81 (30,9%)	NA [3,19; NA]
Stadium III	4/10 (40,0%)	1,45 [1,18; NA]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	26/85 (30,6%)	12,45 [3,98; NA]
Hochrisiko	12/26 (46,2%)	2,73 [1,25; NA]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	27/81 (33,3%)	NA [3,98; NA]
>30 bis $<60\%$	9/26 (34,6%)	2,99 [1,15; NA]
$\geq 60\%$	4/15 (26,7%)	8,54 [1,22; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	32/81 (39,5%)	8,54 [3,19; NA]
Nordamerika	8/44 (18,2%)	NA [1,22; NA]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	31/104 (29,8%)	12,45 [4,80; NA]
beeinträchtigt	9/21 (42,9%)	1,91 [1,15; NA]
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	6/19 (31,6%)	NA [3,06; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	34/106 (32,1%)	8,54 [2,99; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	45/125 (36,0%)	7,10 [4,34; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	24/70 (34,3%)	8,61 [2,96; NA]
weiblich	21/55 (38,2%)	6,70 [3,06; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	24/63 (38,1%)	5,52 [1,91; NA]
65 bis <75 Jahre	14/43 (32,6%)	8,61 [4,86; NA]
≥75 Jahre	7/19 (36,8%)	11,14 [1,41; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	7/31 (22,6%)	NA [5,52; NA]
>3	38/94 (40,4%)	5,03 [3,02; 13,93]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	42/105 (40,0%)	6,70 [3,06; 13,93]
≥1	3/20 (15,0%)	NA [1,18; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	39/101 (38,6%)	6,70 [3,02; 13,93]
nein	6/24 (25,0%)	NA [3,75; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	17/37 (45,9%)	6,70 [2,96; 11,14]
>60 ml/min/1,73 m ²	28/88 (31,8%)	8,54 [3,06; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	16/38 (42,1%)	6,70 [3,75; NA]
≥1	29/87 (33,3%)	11,14 [3,02; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	27/74 (36,5%)	8,61 [3,06; NA]
Nicht-IgG	18/51 (35,3%)	6,70 [2,96; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	24/61 (39,3%)	7,16 [4,86; NA]
Stadium II	15/46 (32,6%)	3,75 [1,91; NA]
Stadium III	5/16 (31,3%)	4,34 [1,18; 13,93]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	10/28 (35,7%)	6,70 [1,61; NA]
Stadium II	28/81 (34,6%)	7,16 [3,02; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Stadium III	4/10 (40,0%)	4,34 [1,18; 13,93]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	29/85 (34,1%)	7,10 [4,86; NA]
Hochrisiko	10/26 (38,5%)	7,16 [1,45; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	28/81 (34,6%)	11,14 [5,09; NA]
>30 bis <60%	10/26 (38,5%)	1,61 [1,18; NA]
≥60%	5/15 (33,3%)	3,75 [1,18; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	32/81 (39,5%)	8,61 [5,03; NA]
Nordamerika	13/44 (29,5%)	3,02 [1,61; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	37/104 (35,6%)	8,54 [4,86; NA]
beeinträchtigt	8/21 (38,1%)	3,02 [1,18; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	10/19 (52,6%)	7,10 [3,02; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	35/106 (33,0%)	8,54 [3,06; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	34/125 (27,2%)	NA [8,71; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	20/70 (28,6%)	NA [5,36; NA]
weiblich	14/55 (25,5%)	NA [6,57; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	16/63 (25,4%)	NA [5,32; NA]
65 bis <75 Jahre	14/43 (32,6%)	10,32 [3,09; NA]
≥75 Jahre	4/19 (21,1%)	NA [1,15; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	6/31 (19,4%)	NA [4,86; NA]
>3	28/94 (29,8%)	NA [6,70; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	28/105 (26,7%)	NA [8,71; NA]
≥1	6/20 (30,0%)	7,64 [1,12; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	31/101 (30,7%)	10,35 [6,57; NA]
nein	3/24 (12,5%)	NA [5,36; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	13/37 (35,1%)	6,70 [1,18; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	21/88 (23,9%)	NA [8,71; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	12/38 (31,6%)	NA [4,86; NA]
≥1	22/87 (25,3%)	NA [7,26; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	18/74 (24,3%)	NA [8,71; NA]
Nicht-IgG	16/51 (31,4%)	8,71 [1,25; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	15/61 (24,6%)	NA [8,71; NA]
Stadium II	13/46 (28,3%)	NA [2,96; NA]
Stadium III	5/16 (31,3%)	10,32 [1,12; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	4/28 (14,3%)	NA [NA; NA]
Stadium II	24/81 (29,6%)	NA [6,57; NA]
Stadium III	3/10 (30,0%)	1,18 [1,12; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	19/85 (22,4%)	NA [10,32; NA]
Hochrisiko	9/26 (34,6%)	10,35 [1,18; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	25/81 (30,9%)	NA [6,70; NA]
>30 bis <60%	5/26 (19,2%)	NA [2,96; NA]
≥60%	3/15 (20,0%)	NA [1,18; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	24/81 (29,6%)	NA [8,71; NA]
Nordamerika	10/44 (22,7%)	7,70 [1,18; NA]
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	30/104 (28,8%)	NA [7,26; NA]
beeinträchtigt	4/21 (19,0%)	NA [1,15; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	7/19 (36,8%)	NA [1,18; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	27/106 (25,5%)	NA [6,57; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	40/125 (32,0%)	9,23 [5,32; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	20/70 (28,6%)	NA [5,09; NA]
weiblich	20/55 (36,4%)	8,54 [4,73; 14,78]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	22/63 (34,9%)	8,51 [4,73; NA]
65 bis <75 Jahre	13/43 (30,2%)	9,23 [5,32; NA]
≥75 Jahre	5/19 (26,3%)	NA [2,99; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	9/31 (29,0%)	14,78 [1,18; NA]
>3	31/94 (33,0%)	9,23 [4,93; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	37/105 (35,2%)	8,54 [5,09; NA]
≥1	3/20 (15,0%)	NA [1,18; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	36/101 (35,6%)	8,51 [4,86; NA]
nein	4/24 (16,7%)	NA [5,78; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	13/37 (35,1%)	9,23 [1,35; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	27/88 (30,7%)	10,38 [5,32; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	13/38 (34,2%)	8,54 [3,98; NA]
≥1	27/87 (31,0%)	9,23 [5,32; 14,78]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	26/74 (35,1%)	9,23 [4,86; NA]
Nicht-IgG	14/51 (27,5%)	8,71 [4,93; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	21/61 (34,4%)	10,38 [6,64; NA]
Stadium II	16/46 (34,8%)	5,32 [2,79; NA]
Stadium III	3/16 (18,8%)	NA [1,12; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	10/28 (35,7%)	10,38 [3,06; NA]
Stadium II	25/81 (30,9%)	9,23 [4,73; NA]
Stadium III	1/10 (10,0%)	NA [5,32; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	29/85 (34,1%)	8,71 [4,86; NA]
Hochrisiko	7/26 (26,9%)	NA [3,25; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	31/81 (38,3%)	8,54 [4,93; NA]
>30 bis <60%	8/26 (30,8%)	10,38 [1,18; NA]
≥60%	1/15 (6,7%)	NA [8,51; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	29/81 (35,8%)	10,38 [6,70; 14,78]
Nordamerika	11/44 (25,0%)	5,32 [2,79; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	34/104 (32,7%)	9,23 [5,32; NA]
beeinträchtigt	6/21 (28,6%)	NA [1,15; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	7/19 (36,8%)	14,78 [4,93; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	33/106 (31,1%)	8,51 [4,73; NA]
Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	40/125 (32,0%)	13,86 [11,89; NA]
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	21/70 (30,0%)	15,34 [9,27; 15,34]
weiblich	19/55 (34,5%)	13,08 [8,48; NA]
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	22/63 (34,9%)	13,86 [8,67; NA]
65 bis <75 Jahre	12/43 (27,9%)	NA [8,48; NA]
≥75 Jahre	6/19 (31,6%)	13,08 [3,19; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	10/31 (32,3%)	15,34 [8,67; NA]
>3	30/94 (31,9%)	13,86 [8,64; NA]
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	32/105 (30,5%)	15,34 [13,08; NA]
≥1	8/20 (40,0%)	7,26 [1,12; NA]
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	32/101 (31,7%)	13,86 [9,27; NA]
nein	8/24 (33,3%)	NA [3,91; NA]
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	15/37 (40,5%)	13,86 [3,12; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	25/88 (28,4%)	15,34 [11,89; 15,34]
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	14/38 (36,8%)	15,34 [8,48; 15,34]
≥1	26/87 (29,9%)	13,86 [9,27; NA]
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	24/74 (32,4%)	13,86 [11,89; 15,34]
Nicht-IgG	16/51 (31,4%)	NA [5,06; NA]
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	22/61 (36,1%)	15,34 [9,04; NA]
Stadium II	11/46 (23,9%)	NA [8,67; NA]
Stadium III	6/16 (37,5%)	13,08 [1,12; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	8/28 (28,6%)	15,34 [11,89; 15,34]
Stadium II	24/81 (29,6%)	NA [9,27; NA]
Stadium III	5/10 (50,0%)	1,12 [1,12; 13,86]
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	23/85 (27,1%)	15,34 [11,89; 15,34]
Hochrisiko	12/26 (46,2%)	13,08 [1,84; NA]
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	28/81 (34,6%)	13,86 [9,04; NA]
>30 bis <60%	7/26 (26,9%)	NA [1,35; NA]
≥60%	4/15 (26,7%)	9,27 [1,54; NA]
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	30/81 (37,0%)	13,86 [9,04; NA]
Nordamerika	10/44 (22,7%)	15,34 [8,64; 15,34]
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	35/104 (33,7%)	13,86 [11,89; NA]
beeinträchtigt	5/21 (23,8%)	NA [1,84; NA]
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	3/19 (15,8%)	15,34 [15,34; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	37/106 (34,9%)	13,08 [7,26; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte		
Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	15/125 (12,0%)	NA [13,86; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤ 3	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]
> 3	14/94 (14,9%)	NA [13,86; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmazytome		
0	12/105 (11,4%)	NA [13,86; NA]
≥ 1	3/20 (15,0%)	NA [7,26; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	15/101 (14,9%)	NA [13,86; NA]
nein	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	4/38 (10,5%)	NA [12,62; NA]
≥ 1	11/87 (12,6%)	NA [13,86; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	11/81 (13,6%)	NA [13,86; NA]
> 30 bis $< 60\%$	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]
$\geq 60\%$	1/15 (6,7%)	NA [4,27; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	11/81 (13,6%)	NA [13,86; NA]
Nordamerika	4/44 (9,1%)	NA [12,62; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	14/104 (13,5%)	NA [13,86; NA]
beeinträchtigt	1/21 (4,8%)	NA [12,62; NA]
Übelkeit und Erbrechen – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	1/19 (5,3%)	NA [12,19; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	14/106 (13,2%)	NA [13,86; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	22/125 (17,6%)	NA [NA; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	14/70 (20,0%)	NA [NA; NA]
weiblich	8/55 (14,5%)	NA [13,08; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	12/63 (19,0%)	NA [NA; NA]
65 bis <75 Jahre	8/43 (18,6%)	NA [NA; NA]
≥75 Jahre	2/19 (10,5%)	13,08 [13,08; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	5/31 (16,1%)	NA [12,09; NA]
>3	17/94 (18,1%)	NA [13,08; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	18/105 (17,1%)	NA [NA; NA]
≥1	4/20 (20,0%)	NA [1,18; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	19/101 (18,8%)	NA [13,08; NA]
nein	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	8/37 (21,6%)	NA [12,09; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	14/88 (15,9%)	NA [13,08; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	4/38 (10,5%)	NA [NA; NA]
≥1	18/87 (20,7%)	NA [13,08; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	14/74 (18,9%)	NA [13,08; NA]
Nicht-IgG	8/51 (15,7%)	NA [NA; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	11/61 (18,0%)	NA [NA; NA]
Stadium II	6/46 (13,0%)	NA [12,09; NA]
Stadium III	5/16 (31,3%)	13,08 [1,12; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	4/28 (14,3%)	NA [NA; NA]
Stadium II	14/81 (17,3%)	NA [NA; NA]
Stadium III	4/10 (40,0%)	6,64 [1,05; 13,08]
Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	12/85 (14,1%)	NA [NA; NA]
Hochrisiko	9/26 (34,6%)	13,08 [2,66; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	14/81 (17,3%)	NA [13,08; NA]
>30 bis <60%	5/26 (19,2%)	NA [5,22; NA]
$\geq 60\%$	2/15 (13,3%)	NA [2,66; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	17/81 (21,0%)	NA [13,08; NA]
Nordamerika	5/44 (11,4%)	NA [12,09; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	19/104 (18,3%)	NA [NA; NA]
beeinträchtigt	3/21 (14,3%)	NA [12,09; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	2/19 (10,5%)	NA [12,09; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	20/106 (18,9%)	NA [13,08; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte		
Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	24/125 (19,2%)	14,72 [13,86; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	13/70 (18,6%)	14,09 [13,86; NA]
weiblich	11/55 (20,0%)	14,72 [14,72; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	12/63 (19,0%)	14,72 [13,86; NA]
65 bis <75 Jahre	10/43 (23,3%)	14,09 [NA; NA]
≥ 75 Jahre	2/19 (10,5%)	NA [10,51; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	6/31 (19,4%)	NA [14,72; NA]
>3	18/94 (19,1%)	14,09 [13,86; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	19/105 (18,1%)	14,72 [13,86; NA]
≥1	5/20 (25,0%)	8,67 [2,89; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	21/101 (20,8%)	14,09 [13,86; NA]
nein	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	8/37 (21,6%)	14,09 [13,86; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	16/88 (18,2%)	14,72 [14,72; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	4/38 (10,5%)	14,09 [14,09; NA]
≥1	20/87 (23,0%)	14,72 [13,86; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	15/74 (20,3%)	14,09 [13,86; NA]
Nicht-IgG	9/51 (17,6%)	NA [NA; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	13/61 (21,3%)	14,72 [14,72; NA]
Stadium II	8/46 (17,4%)	14,09 [NA; NA]
Stadium III	3/16 (18,8%)	13,86 [1,12; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	5/28 (17,9%)	14,72 [14,72; NA]
Stadium II	14/81 (17,3%)	NA [14,09; NA]
Stadium III	3/10 (30,0%)	13,86 [1,12; 13,86]
Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	13/85 (15,3%)	14,72 [14,72; NA]
Hochrisiko	7/26 (26,9%)	14,09 [13,86; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	16/81 (19,8%)	14,72 [13,86; NA]
>30 bis <60%	5/26 (19,2%)	14,09 [NA; NA]
$\geq 60\%$	2/15 (13,3%)	NA [4,80; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	20/81 (24,7%)	14,09 [13,86; NA]
Nordamerika	4/44 (9,1%)	NA [10,51; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	23/104 (22,1%)	14,09 [13,86; NA]
beeinträchtigt	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]
Dyspnoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	2/19 (10,5%)	NA [14,72; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	22/106 (20,8%)	14,09 [13,86; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte		
Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	22/125 (17,6%)	NA [NA; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	11/70 (15,7%)	NA [12,39; NA]
weiblich	11/55 (20,0%)	NA [11,20; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	12/63 (19,0%)	NA [12,39; NA]
65 bis <75 Jahre	7/43 (16,3%)	NA [11,11; NA]
\geq 75 Jahre	3/19 (15,8%)	NA [8,41; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
\leq 3	7/31 (22,6%)	NA [11,11; NA]
>3	15/94 (16,0%)	NA [NA; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	18/105 (17,1%)	NA [NA; NA]
\geq 1	4/20 (20,0%)	NA [1,18; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	19/101 (18,8%)	NA [12,39; NA]
nein	3/24 (12,5%)	NA [11,20; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
\leq 60 ml/min/1,73 m ²	6/37 (16,2%)	NA [NA; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	16/88 (18,2%)	NA [12,39; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	4/38 (10,5%)	NA [NA; NA]
≥ 1	18/87 (20,7%)	NA [11,20; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	15/74 (20,3%)	NA [12,39; NA]
Nicht-IgG	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	12/61 (19,7%)	NA [12,39; NA]
Stadium II	8/46 (17,4%)	NA [11,20; NA]
Stadium III	2/16 (12,5%)	NA [6,64; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	4/28 (14,3%)	NA [10,78; NA]
Stadium II	16/81 (19,8%)	NA [NA; NA]
Stadium III	1/10 (10,0%)	NA [6,64; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	15/85 (17,6%)	NA [12,39; NA]
Hochrisiko	5/26 (19,2%)	NA [11,11; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	16/81 (19,8%)	NA [NA; NA]
>30 bis $<60\%$	4/26 (15,4%)	NA [12,39; NA]
$\geq 60\%$	2/15 (13,3%)	NA [2,66; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	16/81 (19,8%)	NA [NA; NA]
Nordamerika	6/44 (13,6%)	NA [8,41; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	16/104 (15,4%)	NA [NA; NA]
beeinträchtigt	6/21 (28,6%)	NA [1,84; NA]
Insomnie – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	3/19 (15,8%)	NA [11,11; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	19/106 (17,9%)	NA [12,39; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	21/125 (16,8%)	NA [13,86; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	11/70 (15,7%)	NA [13,86; NA]
weiblich	10/55 (18,2%)	NA [12,62; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	12/63 (19,0%)	NA [13,86; NA]
65 bis <75 Jahre	7/43 (16,3%)	NA [NA; NA]
≥75 Jahre	2/19 (10,5%)	NA [12,62; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]
>3	17/94 (18,1%)	NA [13,86; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	18/105 (17,1%)	NA [13,86; NA]
≥1	3/20 (15,0%)	NA [6,64; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	20/101 (19,8%)	NA [13,86; NA]
nein	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	10/37 (27,0%)	13,86 [8,54; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	11/88 (12,5%)	NA [NA; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	10/38 (26,3%)	NA [8,54; NA]
≥1	11/87 (12,6%)	NA [13,86; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	14/74 (18,9%)	NA [13,86; NA]
Nicht-IgG	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	10/61 (16,4%)	NA [NA; NA]
Stadium II	8/46 (17,4%)	NA [12,62; NA]
Stadium III	3/16 (18,8%)	13,86 [4,27; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]
Stadium II	14/81 (17,3%)	NA [NA; NA]
Stadium III	2/10 (20,0%)	13,86 [4,27; 13,86]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	11/85 (12,9%)	NA [NA; NA]
Hochrisiko	6/26 (23,1%)	NA [5,03; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	12/81 (14,8%)	NA [13,86; NA]
>30 bis <60%	6/26 (23,1%)	NA [1,12; NA]
≥60%	2/15 (13,3%)	NA [4,27; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	15/81 (18,5%)	NA [13,86; NA]
Nordamerika	6/44 (13,6%)	NA [12,62; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	17/104 (16,3%)	NA [13,86; NA]
beeinträchtigt	4/21 (19,0%)	12,62 [1,84; NA]
Appetitlosigkeit – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	21/106 (19,8%)	NA [13,86; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Obstipation – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Obstipation – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	16/125 (12,8%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	12/70 (17,1%)	NA [12,19; NA]
weiblich	4/55 (7,3%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]
>3	14/94 (14,9%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	14/105 (13,3%)	NA [NA; NA]
≥1	2/20 (10,0%)	NA [1,18; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	15/101 (14,9%)	NA [NA; NA]
nein	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	4/38 (10,5%)	NA [NA; NA]
≥1	12/87 (13,8%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	13/81 (16,0%)	NA [NA; NA]
>30 bis <60%	1/26 (3,8%)	NA [NA; NA]
≥60%	2/15 (13,3%)	NA [7,20; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Obstipation – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	12/81 (14,8%)	NA [NA; NA]
Nordamerika	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	16/104 (15,4%)	NA [NA; NA]
beeinträchtigt	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA]
Obstipation – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	3/19 (15,8%)	NA [12,19; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	13/106 (12,3%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	18/125 (14,4%)	NA [14,72; NA]
Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	8/70 (11,4%)	NA [NA; NA]
weiblich	10/55 (18,2%)	14,72 [14,72; NA]
Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	5/31 (16,1%)	NA [14,72; NA]
>3	13/94 (13,8%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	16/105 (15,2%)	NA [14,72; NA]
≥1	2/20 (10,0%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	16/101 (15,8%)	NA [14,72; NA]
nein	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	8/38 (21,1%)	NA [8,48; NA]
≥ 1	10/87 (11,5%)	14,72 [14,72; NA]
Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	13/74 (17,6%)	14,72 [14,72; NA]
Nicht-IgG	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	3/28 (10,7%)	14,72 [14,72; NA]
Stadium II	11/81 (13,6%)	NA [NA; NA]
Stadium III	1/10 (10,0%)	NA [5,26; NA]
Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	12/85 (14,1%)	14,72 [14,72; NA]
Hochrisiko	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	15/81 (18,5%)	NA [14,72; NA]
>30 bis $<60\%$	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]
$\geq 60\%$	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]
Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	12/81 (14,8%)	14,72 [14,72; NA]
Nordamerika	6/44 (13,6%)	NA [8,67; NA]
Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	16/104 (15,4%)	NA [14,72; NA]
beeinträchtigt	2/21 (9,5%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	1/19 (5,3%)	NA [14,72; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	17/106 (16,0%)	NA [NA; NA]
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B Cell Maturation Antigen); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; min: Minute; ml: Milliliter; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population; NA: Nicht verfügbar; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); RP2D: empfohlene Phase II Dosierung (Recommended Phase 2 Dose).</p>		

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – RP2D BCMA vortherapiert

Tabelle 4-221 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert*

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	16/40 (40,0%)	4,93 [1,41; 7,00]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	3/10 (30,0%)	3,06 [1,18; NA]
≥ 1	13/30 (43,3%)	5,06 [1,41; 7,00]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	11/24 (45,8%)	6,96 [1,22; NA]
Hochrisiko	3/12 (25,0%)	4,93 [3,02; 5,06]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	10/25 (40,0%)	4,93 [1,35; 7,00]
Nordamerika	6/15 (40,0%)	3,24 [1,15; NA]
Fatigue – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	12/29 (41,4%)	5,06 [1,25; 7,00]
CAR-T	7/15 (46,7%)	3,02 [1,18; NA]

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

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	20/40 (50,0%)	3,06 [1,25; 8,61]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	10/25 (40,0%)	8,57 [1,28; NA]
weiblich	10/15 (66,7%)	1,25 [1,18; 3,06]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	12/28 (42,9%)	3,02 [1,22; 8,61]
≥1	8/12 (66,7%)	3,06 [1,12; 8,84]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	4/10 (40,0%)	1,22 [1,18; NA]
≥1	16/30 (53,3%)	3,06 [1,25; 8,84]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	9/18 (50,0%)	1,35 [1,22; 8,84]
Nicht-IgG	11/22 (50,0%)	5,06 [1,18; 10,64]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	14/24 (58,3%)	5,06 [1,25; 8,84]
Hochrisiko	3/12 (25,0%)	1,22 [1,12; NA]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	14/25 (56,0%)	3,02 [1,25; 8,57]
Nordamerika	6/15 (40,0%)	2,23 [1,12; NA]
Schmerz – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	16/29 (55,2%)	3,06 [1,22; 8,57]
CAR-T	7/15 (46,7%)	3,06 [1,18; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	13/40 (32,5%)	6,67 [3,32; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	1/10 (10,0%)	NA [1,22; NA]
≥1	12/30 (40,0%)	6,67 [1,35; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	12/40 (30,0%)	7,00 [2,50; NA]
Insomnie – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	1/10 (10,0%)	NA [1,18; NA]
≥1	11/30 (36,7%)	5,06 [1,25; NA]
Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	13/40 (32,5%)	8,54 [4,99; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	1/10 (10,0%)	NA [1,12; NA]
≥1	12/30 (40,0%)	8,51 [2,96; NA]
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	10/24 (41,7%)	10,58 [2,99; NA]
Hochrisiko	2/12 (16,7%)	8,44 [1,05; 8,44]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Schmerz – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	10/29 (34,5%)	8,54 [2,99; NA]
CAR-T	5/15 (33,3%)	8,44 [1,15; NA]
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CAR-T: Chimärer Antigenrezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IgG: Immunglobulin G; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar.</p>		

Tabelle 4-222 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert*

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte		
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte		
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	20/40 (50,0%)	3,06 [1,22; 8,38]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	13/25 (52,0%)	1,23 [1,18; 12,22]
weiblich	7/15 (46,7%)	3,06 [1,18; NA]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	13/28 (46,4%)	3,06 [1,22; 12,22]
≥ 1	7/12 (58,3%)	1,87 [1,12; NA]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	3/10 (30,0%)	8,38 [3,06; NA]
≥ 1	17/30 (56,7%)	1,23 [1,18; 3,06]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	7/18 (38,9%)	3,06 [1,18; NA]
Nicht-IgG	13/22 (59,1%)	1,25 [1,15; 6,44]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	13/24 (54,2%)	3,06 [1,22; 12,22]
Hochrisiko	3/12 (25,0%)	1,22 [1,12; NA]
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	13/25 (52,0%)	1,25 [1,22; 8,38]
Nordamerika	7/15 (46,7%)	3,06 [1,12; NA]

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

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	13/29 (44,8%)	3,06 [1,22; NA]
CAR-T	9/15 (60,0%)	2,50 [1,15; NA]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	16/40 (40,0%)	4,93 [3,02; NA]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	11/25 (44,0%)	4,93 [2,50; 11,24]
weiblich	5/15 (33,3%)	3,06 [1,18; NA]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	3/10 (30,0%)	3,06 [1,15; NA]
≥1	13/30 (43,3%)	4,93 [3,02; NA]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	12/24 (50,0%)	6,01 [3,02; NA]
Hochrisiko	2/12 (16,7%)	NA [1,18; NA]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	10/25 (40,0%)	3,06 [1,25; NA]
Nordamerika	6/15 (40,0%)	6,67 [1,15; NA]
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	13/29 (44,8%)	3,32 [3,02; 11,24]
CAR-T	5/15 (33,3%)	6,67 [1,22; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	14/40 (35,0%)	8,54 [1,28; 12,22]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	13/28 (46,4%)	3,06 [1,22; NA]
≥1	1/12 (8,3%)	NA [1,22; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	3/10 (30,0%)	3,06 [1,15; NA]
≥1	11/30 (36,7%)	8,54 [1,25; NA]
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	11/24 (45,8%)	8,54 [1,25; 12,22]
Hochrisiko	1/12 (8,3%)	NA [1,22; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	15/40 (37,5%)	8,38 [1,35; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	2/10 (20,0%)	8,38 [3,06; NA]
≥1	13/30 (43,3%)	3,06 [1,25; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	11/25 (44,0%)	1,35 [1,22; NA]
Nordamerika	4/15 (26,7%)	10,15 [1,41; NA]
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	11/29 (37,9%)	8,38 [1,28; NA]
CAR-T	6/15 (40,0%)	8,38 [1,22; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	13/40 (32,5%)	8,38 [2,99; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	3/10 (30,0%)	8,38 [1,18; NA]
≥1	10/30 (33,3%)	NA [2,99; NA]
Diarrhoe – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	10/29 (34,5%)	8,38 [1,22; NA]
CAR-T	5/15 (33,3%)	8,38 [1,22; NA]
Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	15/40 (37,5%)	8,31 [3,81; NA]
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	11/25 (44,0%)	6,37 [1,15; 12,16]
weiblich	4/15 (26,7%)	NA [1,15; NA]
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	11/28 (39,3%)	6,67 [1,15; NA]
≥1	4/12 (33,3%)	8,31 [1,12; NA]
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	3/10 (30,0%)	8,31 [3,81; NA]
≥1	12/30 (40,0%)	12,16 [1,15; NA]
Fatigue – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	10/25 (40,0%)	8,31 [1,15; NA]
Nordamerika	5/15 (33,3%)	12,16 [1,12; NA]
Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	12/40 (30,0%)	11,66 [6,67; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Diarrhoe – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	2/10 (20,0%)	8,31 [3,81; NA]
≥ 1	10/30 (33,3%)	11,66 [5,95; NA]
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CAR-T: Chimärer Antigenrezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IgG: Immunglobulin G; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar.</p>		

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – PGI-S – RP2D nicht-BCMA vortherapiert

Tabelle 4-223 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PGI-S – Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95 %-KI] b
Datenschnitt: 16.03.2022		
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1		
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	66/125 (52,8%)	3,06 [1,45; 3,45]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	36/70 (51,4%)	3,02 [1,41; 4,86]
weiblich	30/55 (54,5%)	3,06 [1,35; 5,32]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	33/63 (52,4%)	3,02 [1,35; 3,45]
65 bis <75 Jahre	23/43 (53,5%)	2,96 [1,18; 3,25]
\geq 75 Jahre	10/19 (52,6%)	4,86 [1,15; NA]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
\leq 3	17/31 (54,8%)	1,31 [1,18; 5,42]
>3	49/94 (52,1%)	3,06 [1,91; 3,45]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	58/105 (55,2%)	3,02 [1,45; 3,45]
\geq 1	8/20 (40,0%)	3,06 [1,12; 6,57]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	53/101 (52,5%)	3,06 [1,91; 3,45]
nein	13/24 (54,2%)	1,41 [1,18; 12,19]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95 %-KI] b
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤ 60 ml/min/1,73 m ²	22/37 (59,5%)	2,96 [1,22; 3,25]
> 60 ml/min/1,73 m ²	44/88 (50,0%)	3,06 [1,45; 5,42]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	22/38 (57,9%)	3,06 [1,18; 7,10]
≥ 1	44/87 (50,6%)	3,06 [1,45; 3,45]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	39/74 (52,7%)	3,02 [1,41; 3,25]
Nicht-IgG	27/51 (52,9%)	3,25 [1,22; 4,89]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	39/61 (63,9%)	3,02 [1,31; 3,48]
Stadium II	19/46 (41,3%)	3,25 [1,61; 10,88]
Stadium III	7/16 (43,8%)	2,96 [1,12; 12,19]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	16/28 (57,1%)	2,96 [1,18; 4,86]
Stadium II	41/81 (50,6%)	3,09 [1,61; 5,32]
Stadium III	4/10 (40,0%)	2,96 [1,18; NA]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	44/85 (51,8%)	3,06 [1,41; 4,86]
Hochrisiko	15/26 (57,7%)	2,96 [1,18; 3,25]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤ 30 %	49/81 (60,5%)	3,06 [1,41; 3,48]
> 30 bis < 60 %	10/26 (38,5%)	3,25 [1,41; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95 %-KI] b
≥60 %	6/15 (40,0%)	1,22 [1,18; 5,42]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95 %-KI] b
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Region		
Europa	52/81 (64,2%)	3,06 [1,41; 3,29]
Nordamerika	14/44 (31,8%)	2,96 [1,18; NA]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	57/104 (54,8%)	3,06 [1,61; 3,45]
beeinträchtigt	9/21 (42,9%)	1,91 [1,18; NA]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	15/19 (78,9%)	3,47 [3,02; 7,10]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	51/106 (48,1%)	2,60 [1,31; 3,25]
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 1		
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	49/125 (39,2%)	10,71 [6,50; 12,65]
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	26/70 (37,1%)	10,71 [4,80; NA]
weiblich	23/55 (41,8%)	10,81 [5,26; NA]
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	25/63 (39,7%)	10,81 [4,73; NA]
65 bis <75 Jahre	17/43 (39,5%)	8,48 [3,19; 12,19]
\geq 75 Jahre	7/19 (36,8%)	11,07 [4,76; NA]
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
\leq 3	11/31 (35,5%)	15,34 [2,89; NA]
>3	38/94 (40,4%)	8,48 [5,26; 12,39]
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	44/105 (41,9%)	10,71 [5,26; 12,39]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95 %-KI] b
≥1	5/20 (25,0%)	12,65 [1,12; NA]
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	40/101 (39,6%)	8,48 [5,36; 12,65]
nein	9/24 (37,5%)	11,07 [1,25; NA]
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	16/37 (43,2%)	7,10 [2,89; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	33/88 (37,5%)	10,81 [6,57; NA]
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	18/38 (47,4%)	8,48 [4,80; NA]
≥1	31/87 (35,6%)	11,07 [4,83; 12,65]
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	28/74 (37,8%)	11,07 [6,74; NA]
Nicht-IgG	21/51 (41,2%)	7,10 [3,19; 12,65]
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	29/61 (47,5%)	8,44 [4,80; 12,39]
Stadium II	15/46 (32,6%)	10,81 [5,26; NA]
Stadium III	4/16 (25,0%)	NA [1,12; NA]
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	11/28 (39,3%)	12,39 [4,73; NA]
Stadium II	31/81 (38,3%)	10,71 [5,36; 12,65]
Stadium III	3/10 (30,0%)	3,19 [1,12; NA]
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	31/85 (36,5%)	11,07 [6,50; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95 %-KI] b
Hochrisiko	13/26 (50,0%)	7,10 [3,02; 12,19]
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤ 30 %	36/81 (44,4%)	10,71 [5,26; 12,39]
>30 bis <60 %	6/26 (23,1%)	NA [3,02; NA]
≥ 60 %	6/15 (40,0%)	5,36 [1,12; NA]
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Region		
Europa	36/81 (44,4%)	8,44 [4,83; 12,39]
Nordamerika	13/44 (29,5%)	15,34 [5,26; NA]
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	42/104 (40,4%)	10,81 [6,50; 12,65]
beeinträchtigt	7/21 (33,3%)	10,71 [1,25; NA]
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	11/19 (57,9%)	12,19 [3,38; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	38/106 (35,8%)	8,44 [4,83; 12,65]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; ml: Milliliter; m ² : Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS).		

Tabelle 4-224 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PGI-S – Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1		
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	23/125 (18,4%)	NA [13,93; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	12/70 (17,1%)	NA [13,93; NA]
weiblich	11/55 (20,0%)	NA [NA; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤ 3	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]
> 3	21/94 (22,3%)	13,93 [13,93; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	21/105 (20,0%)	NA [13,93; NA]
≥ 1	2/20 (10,0%)	NA [1,18; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	20/101 (19,8%)	NA [13,93; NA]
nein	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤ 60 ml/min/1,73 m ²	6/37 (16,2%)	NA [13,93; NA]
> 60 ml/min/1,73 m ²	17/88 (19,3%)	NA [NA; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	7/38 (18,4%)	NA [7,85; NA]
≥ 1	16/87 (18,4%)	NA [13,93; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	16/74 (21,6%)	NA [13,93; NA]
Nicht-IgG	7/51 (13,7%)	NA [NA; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	10/61 (16,4%)	NA [NA; NA]
Stadium II	11/46 (23,9%)	NA [1,61; NA]
Stadium III	2/16 (12,5%)	13,93 [1,18; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]
Stadium II	17/81 (21,0%)	NA [NA; NA]
Stadium III	2/10 (20,0%)	13,93 [1,18; 13,93]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	15/85 (17,6%)	NA [NA; NA]
Hochrisiko	5/26 (19,2%)	NA [7,85; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30 %	16/81 (19,8%)	NA [13,93; NA]
>30 bis <60 %	6/26 (23,1%)	NA [1,61; NA]
≥60 %	1/15 (6,7%)	NA [4,11; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: Region		
Europa	18/81 (22,2%)	NA [13,93; NA]
Nordamerika	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	18/104 (17,3%)	NA [13,93; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95 %-KI] ^b
beeinträchtigt	5/21 (23,8%)	NA [1,41; NA]
PGI-S – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	7/19 (36,8%)	NA [1,61; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	16/106 (15,1%)	NA [13,93; NA]
PGI-S – Dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1		
PGI-S – Dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	13/125 (10,4%)	NA [13,86; NA]
PGI-S – Dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]
>3	10/94 (10,6%)	NA [13,86; NA]
PGI-S – Dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	12/105 (11,4%)	NA [13,86; NA]
≥1	1/20 (5,0%)	NA [NA; NA]
PGI-S – Dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	12/101 (11,9%)	NA [13,86; NA]
nein	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]
PGI-S – Dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	10/74 (13,5%)	NA [13,86; NA]
Nicht-IgG	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]
PGI-S – Dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	0/28 (0,0%)	NA [NA; NA]
Stadium II	11/81 (13,6%)	NA [NA; NA]
Stadium III	2/10 (20,0%)	13,86 [1,12; NA]
PGI-S – Dauerhafte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: Region		

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Median [95 %-KI]^b
Europa	11/81 (13,6%)	NA [13,86; NA]
Nordamerika	2/44 (4,5%)	NA [12,62; NA]
PGI-S – Dauerhafte Verschlechterung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	11/106 (10,4%)	NA [13,86; NA]
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; ml: Milliliter; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS).</p>		

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – PGI-S – RP2D BCMA vortherapiert

Tabelle 4-225 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PGI-S – Verbesserung* \geq *Schwellenwert 1 Punkt* – *RP2D BCMA vortherapiert*

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1		
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	22/40 (55,0%)	2,99 [1,22; 3,06]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	13/25 (52,0%)	2,99 [1,22; 6,70]
weiblich	9/15 (60,0%)	3,06 [1,18; 3,06]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	13/28 (46,4%)	2,99 [1,22; 8,61]
≥ 1	9/12 (75,0%)	1,25 [1,12; 6,70]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	5/10 (50,0%)	2,22 [1,15; 6,70]
≥ 1	17/30 (56,7%)	2,99 [1,22; 3,06]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	11/18 (61,1%)	1,41 [1,18; 3,06]
Nicht-IgG	11/22 (50,0%)	2,99 [1,18; 8,61]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	16/24 (66,7%)	2,99 [1,25; 6,70]
Hochrisiko	3/12 (25,0%)	1,22 [1,12; NA]
PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Region		
Europa	12/25 (48,0%)	3,06 [1,22; 7,00]
Nordamerika	10/15 (66,7%)	1,41 [1,15; 3,06]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	17/29 (58,6%)	3,06 [1,22; 3,06]
CAR-T	8/15 (53,3%)	2,99 [1,18; 6,70]
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1		
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	16/40 (40,0%)	6,64 [1,35; NA]
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	10/25 (40,0%)	6,64 [1,18; NA]
weiblich	6/15 (40,0%)	2,99 [1,12; NA]
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	3/10 (30,0%)	6,64 [1,15; NA]
≥1	13/30 (43,3%)	2,99 [1,18; NA]
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	12/24 (50,0%)	6,64 [1,35; NA]
Hochrisiko	3/12 (25,0%)	1,15 [1,05; NA]
PGI-S – Dauerhafte Verbesserung ≥ Schwellenwert 1, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	13/29 (44,8%)	2,99 [1,18; NA]
CAR-T	5/15 (33,3%)	10,28 [1,18; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CAR-T: Chimärer Antigenrezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IgG: Immunglobulin G; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity.		

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie HRQoL – EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen – RP2D nicht-BCMA vortherapiert

Tabelle 4-226 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen – Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	43/125 (34,4%)	7,13 [3,09; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	23/70 (32,9%)	7,26 [3,06; NA]
weiblich	20/55 (36,4%)	6,70 [1,41; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	24/63 (38,1%)	3,29 [1,31; 9,40]
65 bis <75 Jahre	16/43 (37,2%)	7,26 [1,61; NA]
\geq 75 Jahre	3/19 (15,8%)	NA [3,06; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
\leq 3	13/31 (41,9%)	2,99 [1,18; 7,26]
>3	30/94 (31,9%)	9,40 [3,94; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	35/105 (33,3%)	9,40 [4,80; NA]
\geq 1	8/20 (40,0%)	2,10 [1,05; 3,29]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	35/101 (34,7%)	7,13 [3,09; NA]
nein	8/24 (33,3%)	4,86 [1,22; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤ 60 ml/min/1,73 m ²	13/37 (35,1%)	4,83 [2,99; NA]
> 60 ml/min/1,73 m ²	30/88 (34,1%)	7,26 [3,06; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	9/38 (23,7%)	NA [8,51; NA]
≥ 1	34/87 (39,1%)	3,06 [1,41; 7,13]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	25/74 (33,8%)	8,51 [3,06; NA]
Nicht-IgG	18/51 (35,3%)	6,70 [2,99; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	22/61 (36,1%)	8,51 [3,06; NA]
Stadium II	18/46 (39,1%)	3,94 [1,41; 9,40]
Stadium III	3/16 (18,8%)	NA [1,12; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	7/28 (25,0%)	NA [2,99; NA]
Stadium II	33/81 (40,7%)	4,80 [2,99; 9,40]
Stadium III	1/10 (10,0%)	NA [1,18; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	28/85 (32,9%)	7,13 [3,06; NA]
Hochrisiko	9/26 (34,6%)	7,26 [3,02; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	31/81 (38,3%)	8,51 [3,06; NA]
>30 bis <60%	7/26 (26,9%)	NA [1,41; NA]
$\geq 60\%$	4/15 (26,7%)	7,26 [1,22; 7,26]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	33/81 (40,7%)	7,13 [3,06; NA]
Nordamerika	10/44 (22,7%)	6,70 [2,99; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	35/104 (33,7%)	7,26 [3,09; NA]
beeinträchtigt	8/21 (38,1%)	4,80 [1,22; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	8/19 (42,1%)	NA [3,06; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	35/106 (33,0%)	4,86 [3,02; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	41/125 (32,8%)	8,74 [4,89; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	23/70 (32,9%)	8,74 [4,83; NA]
weiblich	18/55 (32,7%)	9,40 [3,25; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	20/63 (31,7%)	9,40 [3,48; NA]
65 bis <75 Jahre	13/43 (30,2%)	10,35 [3,06; NA]
≥75 Jahre	8/19 (42,1%)	8,57 [2,99; 12,98]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	7/31 (22,6%)	NA [2,96; NA]
>3	34/94 (36,2%)	8,57 [4,89; 10,88]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	37/105 (35,2%)	8,74 [4,83; 12,98]
≥1	4/20 (20,0%)	NA [1,12; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	34/101 (33,7%)	8,57 [4,83; NA]
nein	7/24 (29,2%)	12,98 [1,31; 12,98]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	15/37 (40,5%)	8,74 [2,96; 12,98]
>60 ml/min/1,73 m ²	26/88 (29,5%)	10,35 [5,16; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	14/38 (36,8%)	9,40 [1,22; NA]
≥1	27/87 (31,0%)	8,74 [4,86; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	24/74 (32,4%)	10,35 [4,86; NA]
Nicht-IgG	17/51 (33,3%)	8,57 [2,99; NA]

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

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	23/61 (37,7%)	8,57 [3,48; NA]
Stadium II	13/46 (28,3%)	10,88 [2,99; NA]
Stadium III	4/16 (25,0%)	8,48 [1,22; 10,32]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	7/28 (25,0%)	NA [3,06; NA]
Stadium II	28/81 (34,6%)	8,74 [3,48; NA]
Stadium III	2/10 (20,0%)	10,32 [3,25; 10,32]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	26/85 (30,6%)	10,88 [4,89; NA]
Hochrisiko	10/26 (38,5%)	4,86 [3,02; 10,35]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	32/81 (39,5%)	8,74 [4,80; 10,88]
>30 bis <60%	7/26 (26,9%)	6,90 [1,18; NA]
≥60%	1/15 (6,7%)	NA [4,86; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	31/81 (38,3%)	10,32 [4,80; NA]
Nordamerika	10/44 (22,7%)	8,74 [2,99; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	35/104 (33,7%)	9,40 [5,16; 12,98]
beeinträchtigt	6/21 (28,6%)	4,83 [1,31; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	8/19 (42,1%)	NA [2,96; NA]

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

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	33/106 (31,1%)	8,57 [4,89; 10,88]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	49/125 (39,2%)	4,34 [3,02; 8,51]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	26/70 (37,1%)	4,80 [1,41; NA]
weiblich	23/55 (41,8%)	3,48 [3,02; 9,20]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	22/63 (34,9%)	5,29 [3,02; NA]
65 bis <75 Jahre	19/43 (44,2%)	2,99 [1,18; NA]
≥75 Jahre	8/19 (42,1%)	6,74 [1,22; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	14/31 (45,2%)	1,35 [1,18; 8,05]
>3	35/94 (37,2%)	5,32 [3,19; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	43/105 (41,0%)	4,80 [3,02; 9,20]
≥1	6/20 (30,0%)	2,23 [1,05; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	40/101 (39,6%)	4,80 [3,02; 8,51]
nein	9/24 (37,5%)	2,30 [1,18; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	18/37 (48,6%)	3,19 [1,22; 8,48]

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

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
>60 ml/min/1,73 m ²	31/88 (35,2%)	6,74 [3,02; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	19/38 (50,0%)	3,25 [2,96; 8,48]
≥1	30/87 (34,5%)	4,80 [1,41; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	30/74 (40,5%)	3,25 [1,35; NA]
Nicht-IgG	19/51 (37,3%)	4,80 [3,02; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	23/61 (37,7%)	8,51 [3,02; NA]
Stadium II	21/46 (45,7%)	2,99 [1,18; 5,29]
Stadium III	5/16 (31,3%)	3,25 [1,12; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	10/28 (35,7%)	4,80 [1,41; NA]
Stadium II	33/81 (40,7%)	3,48 [1,61; 9,20]
Stadium III	3/10 (30,0%)	4,34 [1,12; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	32/85 (37,6%)	4,80 [2,99; NA]
Hochrisiko	10/26 (38,5%)	4,34 [1,18; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	38/81 (46,9%)	3,45 [2,99; 8,48]
>30 bis <60%	8/26 (30,8%)	5,29 [1,18; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
≥60%	2/15 (13,3%)	NA [1,18; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	40/81 (49,4%)	3,29 [1,41; 8,51]
Nordamerika	9/44 (20,5%)	8,48 [2,99; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	41/104 (39,4%)	4,80 [3,02; 9,20]
beeinträchtigt	8/21 (38,1%)	2,99 [1,15; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	10/19 (52,6%)	8,05 [1,18; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	39/106 (36,8%)	3,29 [2,96; 8,48]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	26/125 (20,8%)	NA [NA; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	14/70 (20,0%)	NA [10,32; NA]
weiblich	12/55 (21,8%)	NA [6,70; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	13/63 (20,6%)	NA [6,64; NA]
65 bis <75 Jahre	12/43 (27,9%)	NA [3,09; NA]
≥75 Jahre	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	6/31 (19,4%)	NA [3,48; NA]
>3	20/94 (21,3%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	22/105 (21,0%)	NA [NA; NA]
≥1	4/20 (20,0%)	NA [1,12; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	22/101 (21,8%)	NA [10,32; NA]
nein	4/24 (16,7%)	NA [3,02; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	11/37 (29,7%)	10,32 [3,48; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	15/88 (17,0%)	NA [NA; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	6/38 (15,8%)	NA [NA; NA]
≥1	20/87 (23,0%)	NA [6,64; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	15/74 (20,3%)	NA [10,32; NA]
Nicht-IgG	11/51 (21,6%)	NA [3,02; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	15/61 (24,6%)	NA [6,70; NA]
Stadium II	8/46 (17,4%)	NA [6,64; NA]
Stadium III	3/16 (18,8%)	10,32 [1,22; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	4/28 (14,3%)	NA [3,48; NA]
Stadium II	18/81 (22,2%)	NA [6,64; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Stadium III	1/10 (10,0%)	NA [10,32; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	13/85 (15,3%)	NA [NA; NA]
Hochrisiko	8/26 (30,8%)	10,32 [3,02; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	20/81 (24,7%)	NA [6,70; NA]
>30 bis <60%	5/26 (19,2%)	NA [3,09; NA]
≥60%	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	22/81 (27,2%)	NA [6,70; NA]
Nordamerika	4/44 (9,1%)	NA [6,64; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	23/104 (22,1%)	NA [10,32; NA]
beeinträchtigt	3/21 (14,3%)	NA [4,83; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	5/19 (26,3%)	NA [6,64; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	21/106 (19,8%)	NA [10,32; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	29/125 (23,2%)	NA [7,10; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	16/70 (22,9%)	NA [7,10; NA]
weiblich	13/55 (23,6%)	NA [5,32; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	11/63 (17,5%)	NA [NA; NA]
65 bis <75 Jahre	12/43 (27,9%)	NA [4,83; NA]
≥75 Jahre	6/19 (31,6%)	8,74 [3,02; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	8/31 (25,8%)	NA [2,99; NA]
>3	21/94 (22,3%)	NA [8,74; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	26/105 (24,8%)	NA [7,10; NA]
≥1	3/20 (15,0%)	NA [1,12; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	22/101 (21,8%)	NA [8,74; NA]
nein	7/24 (29,2%)	NA [2,99; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	9/37 (24,3%)	NA [4,83; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	20/88 (22,7%)	NA [6,64; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	9/38 (23,7%)	NA [5,32; NA]
≥1	20/87 (23,0%)	NA [5,78; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	12/74 (16,2%)	NA [NA; NA]
Nicht-IgG	17/51 (33,3%)	5,42 [2,99; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	17/61 (27,9%)	NA [6,64; NA]
Stadium II	10/46 (21,7%)	NA [4,83; NA]
Stadium III	2/16 (12,5%)	NA [1,22; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]
Stadium II	23/81 (28,4%)	NA [5,06; NA]
Stadium III	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	18/85 (21,2%)	NA [8,74; NA]
Hochrisiko	5/26 (19,2%)	NA [4,83; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	24/81 (29,6%)	NA [5,78; NA]
>30 bis <60%	3/26 (11,5%)	NA [5,06; NA]
≥60%	1/15 (6,7%)	NA [5,42; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	21/81 (25,9%)	NA [7,10; NA]
Nordamerika	8/44 (18,2%)	NA [4,83; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	23/104 (22,1%)	NA [8,74; NA]
beeinträchtigt	6/21 (28,6%)	7,10 [3,02; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	8/19 (42,1%)	NA [3,02; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	21/106 (19,8%)	NA [8,74; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	40/125 (32,0%)	12,19 [3,06; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	23/70 (32,9%)	12,19 [2,96; 14,49]
weiblich	17/55 (30,9%)	8,61 [3,06; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	17/63 (27,0%)	14,49 [3,29; NA]
65 bis <75 Jahre	17/43 (39,5%)	2,99 [1,22; NA]
≥75 Jahre	6/19 (31,6%)	NA [1,22; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	12/31 (38,7%)	1,35 [1,18; NA]
>3	28/94 (29,8%)	12,19 [3,29; 14,49]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	33/105 (31,4%)	12,19 [3,29; NA]
≥1	7/20 (35,0%)	3,02 [1,12; 3,29]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	30/101 (29,7%)	12,19 [3,29; NA]
nein	10/24 (41,7%)	2,22 [1,18; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	12/37 (32,4%)	NA [2,99; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	28/88 (31,8%)	8,61 [3,02; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	13/38 (34,2%)	12,19 [2,96; NA]
≥1	27/87 (31,0%)	8,61 [3,02; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	26/74 (35,1%)	8,61 [2,99; NA]
Nicht-IgG	14/51 (27,5%)	NA [3,02; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	24/61 (39,3%)	6,70 [2,96; NA]
Stadium II	12/46 (26,1%)	NA [2,99; NA]
Stadium III	4/16 (25,0%)	6,93 [1,12; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	8/28 (28,6%)	14,49 [2,96; NA]
Stadium II	28/81 (34,6%)	5,32 [2,99; NA]
Stadium III	2/10 (20,0%)	6,93 [1,18; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	27/85 (31,8%)	14,49 [2,96; NA]
Hochrisiko	8/26 (30,8%)	6,93 [3,02; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	32/81 (39,5%)	6,93 [3,02; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
>30 bis <60%	5/26 (19,2%)	NA [1,41; NA]
≥60%	2/15 (13,3%)	NA [1,22; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	31/81 (38,3%)	12,19 [3,06; NA]
Nordamerika	9/44 (20,5%)	8,61 [1,18; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	34/104 (32,7%)	12,19 [3,06; NA]
beeinträchtigt	6/21 (28,6%)	8,61 [1,18; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	11/19 (57,9%)	6,01 [1,22; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	29/106 (27,4%)	14,49 [3,06; 14,49]
Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	30/125 (24,0%)	NA [11,76; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	17/70 (24,3%)	NA [10,71; NA]
weiblich	13/55 (23,6%)	NA [11,76; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	19/63 (30,2%)	12,58 [8,44; NA]
65 bis <75 Jahre	11/43 (25,6%)	12,12 [7,79; NA]
≥75 Jahre	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	9/31 (29,0%)	NA [6,64; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
>3	21/94 (22,3%)	NA [11,76; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	24/105 (22,9%)	NA [12,12; NA]
≥ 1	6/20 (30,0%)	6,64 [1,05; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	24/101 (23,8%)	NA [12,12; NA]
nein	6/24 (25,0%)	NA [7,52; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤ 60 ml/min/1,73 m ²	12/37 (32,4%)	11,76 [4,73; NA]
> 60 ml/min/1,73 m ²	18/88 (20,5%)	NA [12,12; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	7/38 (18,4%)	NA [10,71; NA]
≥ 1	23/87 (26,4%)	NA [8,44; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	20/74 (27,0%)	NA [11,76; NA]
Nicht-IgG	10/51 (19,6%)	NA [10,71; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	12/61 (19,7%)	NA [12,12; NA]
Stadium II	15/46 (32,6%)	9,33 [4,73; NA]
Stadium III	3/16 (18,8%)	NA [1,12; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	3/28 (10,7%)	NA [12,58; NA]
Stadium II	26/81 (32,1%)	11,76 [7,79; NA]
Stadium III	1/10 (10,0%)	NA [6,64; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	19/85 (22,4%)	NA [11,76; NA]
Hochrisiko	8/26 (30,8%)	NA [3,02; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	21/81 (25,9%)	NA [12,12; NA]
>30 bis $<60\%$	5/26 (19,2%)	NA [3,88; NA]
$\geq 60\%$	3/15 (20,0%)	11,76 [2,96; 11,76]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	24/81 (29,6%)	12,58 [10,71; NA]
Nordamerika	6/44 (13,6%)	NA [9,33; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	24/104 (23,1%)	NA [12,58; NA]
beeinträchtigt	6/21 (28,6%)	10,71 [4,73; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	5/19 (26,3%)	NA [10,71; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	25/106 (23,6%)	12,58 [11,76; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	29/125 (23,2%)	16,30 [10,81; 16,30]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	16/70 (22,9%)	12,91 [10,28; NA]
weiblich	13/55 (23,6%)	16,30 [10,81; 16,30]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	15/63 (23,8%)	16,30 [10,32; 16,30]
65 bis <75 Jahre	10/43 (23,3%)	NA [7,79; NA]
\geq 75 Jahre	4/19 (21,1%)	12,91 [8,51; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
\leq 3	5/31 (16,1%)	16,30 [10,25; 16,30]
>3	24/94 (25,5%)	12,91 [10,28; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	26/105 (24,8%)	16,30 [12,39; 16,30]
\geq 1	3/20 (15,0%)	NA [5,09; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	23/101 (22,8%)	16,30 [10,81; 16,30]
nein	6/24 (25,0%)	12,91 [10,32; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
\leq 60 ml/min/1,73 m ²	11/37 (29,7%)	12,91 [7,79; 16,30]
>60 ml/min/1,73 m ²	18/88 (20,5%)	NA [10,81; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	9/38 (23,7%)	NA [9,33; NA]
≥ 1	20/87 (23,0%)	12,91 [10,81; 16,30]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	18/74 (24,3%)	12,91 [10,32; NA]
Nicht-IgG	11/51 (21,6%)	16,30 [9,33; 16,30]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	15/61 (24,6%)	16,30 [12,39; 16,30]
Stadium II	10/46 (21,7%)	NA [9,33; NA]
Stadium III	3/16 (18,8%)	NA [3,19; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	3/28 (10,7%)	NA [12,39; NA]
Stadium II	22/81 (27,2%)	16,30 [10,25; 16,30]
Stadium III	1/10 (10,0%)	NA [3,19; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	16/85 (18,8%)	NA [12,39; NA]
Hochrisiko	9/26 (34,6%)	10,32 [7,79; 16,30]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	21/81 (25,9%)	16,30 [10,28; 16,30]
>30 bis $<60\%$	6/26 (23,1%)	NA [5,03; NA]
$\geq 60\%$	1/15 (6,7%)	NA [10,32; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	24/81 (29,6%)	12,91 [10,28; 16,30]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Nordamerika	5/44 (11,4%)	NA [10,25; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	26/104 (25,0%)	16,30 [10,81; 16,30]
beeinträchtigt	3/21 (14,3%)	NA [7,79; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	6/19 (31,6%)	16,30 [10,25; 16,30]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	23/106 (21,7%)	12,91 [10,28; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	27/125 (21,6%)	14,72 [13,31; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	13/70 (18,6%)	NA [12,12; NA]
weiblich	14/55 (25,5%)	14,72 [10,81; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	13/63 (20,6%)	14,72 [10,81; NA]
65 bis <75 Jahre	11/43 (25,6%)	13,31 [12,12; NA]
\geq 75 Jahre	3/19 (15,8%)	NA [NA; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
\leq 3	5/31 (16,1%)	NA [14,72; NA]
>3	22/94 (23,4%)	13,31 [12,12; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	24/105 (22,9%)	14,72 [13,31; NA]
\geq 1	3/20 (15,0%)	NA [6,80; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	23/101 (22,8%)	14,72 [12,12; NA]
nein	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	9/37 (24,3%)	NA [4,27; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	18/88 (20,5%)	14,72 [12,12; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	12/38 (31,6%)	NA [5,26; NA]
≥1	15/87 (17,2%)	14,72 [13,31; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	16/74 (21,6%)	14,72 [13,31; NA]
Nicht-IgG	11/51 (21,6%)	NA [8,74; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	12/61 (19,7%)	14,72 [14,72; NA]
Stadium II	12/46 (26,1%)	13,31 [8,74; NA]
Stadium III	3/16 (18,8%)	NA [1,15; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	5/28 (17,9%)	14,72 [14,72; NA]
Stadium II	19/81 (23,5%)	13,31 [12,12; NA]
Stadium III	1/10 (10,0%)	NA [4,27; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	19/85 (22,4%)	14,72 [13,31; NA]
Hochrisiko	4/26 (15,4%)	NA [12,12; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	20/81 (24,7%)	14,72 [12,12; NA]
>30 bis <60%	5/26 (19,2%)	NA [2,89; NA]
≥60%	1/15 (6,7%)	NA [4,27; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	24/81 (29,6%)	14,72 [10,81; NA]
Nordamerika	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	23/104 (22,1%)	14,72 [13,31; NA]
beeinträchtigt	4/21 (19,0%)	NA [1,12; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	5/19 (26,3%)	NA [14,72; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	22/106 (20,8%)	NA [12,12; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	21/125 (16,8%)	NA [12,85; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	12/70 (17,1%)	NA [12,09; NA]
weiblich	9/55 (16,4%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]
65 bis <75 Jahre	11/43 (25,6%)	12,09 [6,87; NA]
≥75 Jahre	1/19 (5,3%)	NA [12,85; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	6/31 (19,4%)	NA [10,32; NA]
>3	15/94 (16,0%)	NA [12,85; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	18/105 (17,1%)	NA [12,85; NA]
≥1	3/20 (15,0%)	NA [1,38; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	17/101 (16,8%)	NA [NA; NA]
nein	4/24 (16,7%)	NA [10,32; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	9/37 (24,3%)	12,85 [7,79; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	12/88 (13,6%)	NA [NA; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	4/38 (10,5%)	NA [NA; NA]
≥1	17/87 (19,5%)	NA [12,09; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	11/74 (14,9%)	NA [NA; NA]
Nicht-IgG	10/51 (19,6%)	12,85 [12,09; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	13/61 (21,3%)	NA [12,85; NA]
Stadium II	7/46 (15,2%)	NA [12,09; NA]
Stadium III	1/16 (6,3%)	NA [6,57; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	4/28 (14,3%)	NA [NA; NA]
Stadium II	16/81 (19,8%)	12,85 [12,09; NA]
Stadium III	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	12/85 (14,1%)	NA [NA; NA]
Hochrisiko	6/26 (23,1%)	12,85 [8,80; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	15/81 (18,5%)	NA [12,85; NA]
>30 bis <60%	5/26 (19,2%)	NA [7,79; NA]
≥60%	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	19/81 (23,5%)	NA [12,09; NA]
Nordamerika	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	18/104 (17,3%)	NA [12,85; NA]
beeinträchtigt	3/21 (14,3%)	NA [6,57; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Physische Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	5/19 (26,3%)	NA [7,10; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	16/106 (15,1%)	NA [12,09; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	18/125 (14,4%)	NA [NA; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	10/70 (14,3%)	NA [NA; NA]
weiblich	8/55 (14,5%)	NA [12,62; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	4/31 (12,9%)	NA [12,62; NA]
>3	14/94 (14,9%)	NA [NA; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	16/105 (15,2%)	NA [NA; NA]
≥1	2/20 (10,0%)	NA [1,38; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	13/101 (12,9%)	NA [NA; NA]
nein	5/24 (20,8%)	NA [10,35; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	5/37 (13,5%)	NA [10,25; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	13/88 (14,8%)	NA [12,62; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	7/38 (18,4%)	NA [NA; NA]

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

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
≥1	11/87 (12,6%)	NA [12,62; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	7/74 (9,5%)	NA [NA; NA]
Nicht-IgG	11/51 (21,6%)	NA [10,25; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	11/61 (18,0%)	NA [12,62; NA]
Stadium II	7/46 (15,2%)	NA [10,35; NA]
Stadium III	0/16 (0,0%)	NA [NA; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	2/28 (7,1%)	NA [NA; NA]
Stadium II	15/81 (18,5%)	NA [12,62; NA]
Stadium III	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	12/85 (14,1%)	NA [12,62; NA]
Hochrisiko	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	15/81 (18,5%)	NA [12,62; NA]
>30 bis <60%	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]
≥60%	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	13/81 (16,0%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Nordamerika	5/44 (11,4%)	NA [10,35; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	13/104 (12,5%)	NA [NA; NA]
beeinträchtigt	5/21 (23,8%)	10,35 [7,03; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	5/19 (26,3%)	NA [10,35; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	13/106 (12,3%)	NA [NA; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	24/125 (19,2%)	14,42 [12,32; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	16/70 (22,9%)	14,42 [12,12; 14,42]
weiblich	8/55 (14,5%)	NA [NA; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	10/63 (15,9%)	14,42 [12,32; NA]
65 bis <75 Jahre	11/43 (25,6%)	12,19 [8,48; NA]
≥75 Jahre	3/19 (15,8%)	NA [8,54; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	6/31 (19,4%)	NA [10,32; NA]
>3	18/94 (19,1%)	14,42 [12,19; 14,42]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	20/105 (19,0%)	14,42 [12,32; NA]
≥1	4/20 (20,0%)	10,32 [6,64; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	19/101 (18,8%)	14,42 [12,32; NA]
nein	5/24 (20,8%)	NA [8,54; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	9/37 (24,3%)	NA [7,79; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	15/88 (17,0%)	14,42 [12,19; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	7/38 (18,4%)	NA [12,12; NA]
≥1	17/87 (19,5%)	14,42 [12,19; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	17/74 (23,0%)	14,42 [12,12; NA]
Nicht-IgG	7/51 (13,7%)	NA [12,32; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	15/61 (24,6%)	14,42 [12,12; NA]
Stadium II	7/46 (15,2%)	NA [8,74; NA]
Stadium III	2/16 (12,5%)	NA [4,73; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	4/28 (14,3%)	14,42 [14,42; NA]
Stadium II	19/81 (23,5%)	NA [12,12; NA]
Stadium III	1/10 (10,0%)	NA [1,12; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	17/85 (20,0%)	14,42 [14,42; NA]
Hochrisiko	5/26 (19,2%)	NA [10,32; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	18/81 (22,2%)	14,42 [12,19; NA]
>30 bis <60%	4/26 (15,4%)	NA [7,79; NA]
≥60%	1/15 (6,7%)	NA [10,32; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	16/81 (19,8%)	14,42 [14,42; NA]
Nordamerika	8/44 (18,2%)	12,32 [8,54; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	20/104 (19,2%)	14,42 [12,32; NA]
beeinträchtigt	4/21 (19,0%)	NA [7,79; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	5/19 (26,3%)	NA [12,19; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	19/106 (17,9%)	14,42 [12,12; 14,42]
a: Analyse-Population: ITT-Population		
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode		
Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; ml: Milliliter; m ² : Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS).		

Tabelle 4-227 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	46/125 (36,8%)	7,20 [2,99; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	25/70 (35,7%)	8,05 [1,61; NA]
weiblich	21/55 (38,2%)	6,96 [2,73; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	20/63 (31,7%)	10,32 [5,39; NA]
65 bis <75 Jahre	15/43 (34,9%)	5,03 [1,18; NA]
\geq 75 Jahre	11/19 (57,9%)	3,10 [1,22; 6,74]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
\leq 3	7/31 (22,6%)	NA [2,99; NA]
>3	39/94 (41,5%)	6,70 [2,46; 11,04]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	43/105 (41,0%)	6,96 [2,96; 11,04]
\geq 1	3/20 (15,0%)	NA [1,18; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	38/101 (37,6%)	8,05 [2,73; NA]
nein	8/24 (33,3%)	7,20 [2,99; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	13/37 (35,1%)	10,32 [1,22; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	33/88 (37,5%)	6,96 [2,73; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	19/38 (50,0%)	2,99 [1,22; 8,05]
≥1	27/87 (31,0%)	11,04 [5,03; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	28/74 (37,8%)	8,05 [2,96; NA]
Nicht-IgG	18/51 (35,3%)	6,96 [1,61; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	27/61 (44,3%)	6,96 [2,99; NA]
Stadium II	12/46 (26,1%)	NA [2,96; NA]
Stadium III	6/16 (37,5%)	1,45 [1,18; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	11/28 (39,3%)	6,96 [1,18; NA]
Stadium II	26/81 (32,1%)	11,04 [3,02; NA]
Stadium III	4/10 (40,0%)	1,45 [1,18; 10,32]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	30/85 (35,3%)	8,05 [3,02; NA]
Hochrisiko	10/26 (38,5%)	3,25 [1,18; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	34/81 (42,0%)	7,20 [3,25; 11,04]
>30 bis <60%	9/26 (34,6%)	2,99 [1,18; NA]
≥60%	2/15 (13,3%)	NA [1,18; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	35/81 (43,2%)	7,20 [2,96; NA]
Nordamerika	11/44 (25,0%)	8,05 [1,58; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	39/104 (37,5%)	7,20 [2,99; NA]
beeinträchtigt	7/21 (33,3%)	6,74 [1,15; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	11/19 (57,9%)	7,39 [1,61; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	35/106 (33,0%)	7,20 [2,96; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	55/125 (44,0%)	2,86 [1,41; 5,78]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	31/70 (44,3%)	2,96 [1,18; 9,10]
weiblich	24/55 (43,6%)	2,86 [1,45; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	28/63 (44,4%)	1,91 [1,38; 9,10]
65 bis <75 Jahre	17/43 (39,5%)	2,96 [1,18; NA]
≥75 Jahre	10/19 (52,6%)	3,02 [1,15; 6,70]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	11/31 (35,5%)	5,78 [1,15; NA]
>3	44/94 (46,8%)	2,73 [1,41; 3,75]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	49/105 (46,7%)	2,10 [1,38; 5,78]
≥1	6/20 (30,0%)	2,96 [1,12; 8,54]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	45/101 (44,6%)	1,61 [1,22; 3,35]
nein	10/24 (41,7%)	5,78 [1,41; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	13/37 (35,1%)	13,93 [1,18; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	42/88 (47,7%)	1,91 [1,38; 3,25]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	16/38 (42,1%)	6,70 [1,18; NA]
≥1	39/87 (44,8%)	1,91 [1,28; 3,35]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	36/74 (48,6%)	2,99 [1,18; 8,54]
Nicht-IgG	19/51 (37,3%)	1,58 [1,22; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	28/61 (45,9%)	2,99 [1,22; NA]
Stadium II	21/46 (45,7%)	2,10 [1,41; 5,78]
Stadium III	5/16 (31,3%)	13,93 [1,18; 13,93]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	12/28 (42,9%)	1,22 [1,15; NA]
Stadium II	35/81 (43,2%)	3,06 [1,91; 8,54]
Stadium III	4/10 (40,0%)	1,45 [1,18; 13,93]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	38/85 (44,7%)	2,86 [1,41; 5,78]
Hochrisiko	12/26 (46,2%)	2,73 [1,18; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	35/81 (43,2%)	3,02 [1,45; NA]
>30 bis $<60\%$	12/26 (46,2%)	1,30 [1,15; 3,25]
$\geq 60\%$	7/15 (46,7%)	2,73 [1,15; 3,75]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	39/81 (48,1%)	3,25 [1,45; 13,93]
Nordamerika	16/44 (36,4%)	1,22 [1,15; 3,02]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	46/104 (44,2%)	2,86 [1,38; 5,78]
beeinträchtigt	9/21 (42,9%)	3,75 [1,15; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	11/19 (57,9%)	3,15 [1,18; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	44/106 (41,5%)	2,73 [1,28; 5,78]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	28/125 (22,4%)	13,93 [12,16; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	17/70 (24,3%)	13,93 [8,74; NA]
weiblich	11/55 (20,0%)	NA [11,04; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	16/63 (25,4%)	13,93 [9,10; NA]
65 bis <75 Jahre	10/43 (23,3%)	NA [6,64; NA]
≥75 Jahre	2/19 (10,5%)	NA [NA; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	5/31 (16,1%)	NA [8,74; NA]
>3	23/94 (24,5%)	13,93 [11,04; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	25/105 (23,8%)	13,93 [12,16; NA]
≥1	3/20 (15,0%)	NA [1,18; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	27/101 (26,7%)	13,93 [7,85; NA]
nein	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	6/37 (16,2%)	13,93 [NA; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	22/88 (25,0%)	NA [8,74; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	7/38 (18,4%)	NA [9,10; NA]
≥ 1	21/87 (24,1%)	13,93 [11,04; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	15/74 (20,3%)	NA [13,93; NA]
Nicht-IgG	13/51 (25,5%)	NA [6,64; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	20/61 (32,8%)	NA [5,39; NA]
Stadium II	6/46 (13,0%)	NA [12,16; NA]
Stadium III	2/16 (12,5%)	13,93 [1,18; 13,93]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	8/28 (28,6%)	NA [1,45; NA]
Stadium II	17/81 (21,0%)	NA [11,04; NA]
Stadium III	2/10 (20,0%)	13,93 [1,18; 13,93]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	16/85 (18,8%)	NA [12,16; NA]
Hochrisiko	9/26 (34,6%)	7,85 [2,73; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	18/81 (22,2%)	NA [11,04; NA]
>30 bis $<60\%$	6/26 (23,1%)	12,16 [2,79; NA]
$\geq 60\%$	3/15 (20,0%)	NA [1,18; NA]

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

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	24/81 (29,6%)	13,93 [9,10; NA]
Nordamerika	4/44 (9,1%)	NA [5,39; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	26/104 (25,0%)	13,93 [11,04; NA]
beeinträchtigt	2/21 (9,5%)	NA [7,85; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	6/19 (31,6%)	NA [11,04; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	22/106 (20,8%)	13,93 [9,10; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	53/125 (42,4%)	5,09 [2,99; 10,58]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	32/70 (45,7%)	3,25 [1,22; 8,61]
weiblich	21/55 (38,2%)	6,96 [4,86; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	24/63 (38,1%)	6,96 [2,86; NA]
65 bis <75 Jahre	19/43 (44,2%)	4,86 [1,22; 8,61]
≥75 Jahre	10/19 (52,6%)	4,86 [1,22; 10,58]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	9/31 (29,0%)	11,73 [2,99; NA]
>3	44/94 (46,8%)	4,89 [2,46; 6,96]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	46/105 (43,8%)	5,09 [2,99; 10,88]
≥1	7/20 (35,0%)	3,94 [1,12; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	46/101 (45,5%)	5,06 [2,73; 8,61]
nein	7/24 (29,2%)	NA [1,41; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	15/37 (40,5%)	8,61 [1,41; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	38/88 (43,2%)	4,89 [2,46; 7,33]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	16/38 (42,1%)	6,70 [3,06; NA]
≥1	37/87 (42,5%)	5,03 [1,61; 10,58]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	31/74 (41,9%)	6,50 [2,99; 13,93]
Nicht-IgG	22/51 (43,1%)	5,03 [1,25; 10,58]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	26/61 (42,6%)	6,70 [4,86; NA]
Stadium II	19/46 (41,3%)	4,86 [1,58; 10,88]
Stadium III	7/16 (43,8%)	1,25 [1,12; 13,93]

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

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	12/28 (42,9%)	6,50 [1,18; NA]
Stadium II	35/81 (43,2%)	5,06 [2,73; 10,88]
Stadium III	4/10 (40,0%)	1,45 [1,18; 13,93]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	35/85 (41,2%)	6,50 [3,06; 10,88]
Hochrisiko	15/26 (57,7%)	2,32 [1,18; 5,09]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	37/81 (45,7%)	6,50 [3,06; 11,73]
>30 bis <60%	10/26 (38,5%)	4,86 [1,18; NA]
≥60%	5/15 (33,3%)	2,73 [1,18; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	38/81 (46,9%)	5,32 [2,99; 13,93]
Nordamerika	15/44 (34,1%)	5,09 [1,18; 10,58]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	47/104 (45,2%)	5,06 [2,86; 8,61]
beeinträchtigt	6/21 (28,6%)	NA [1,41; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	13/19 (68,4%)	5,06 [1,22; 11,73]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	40/106 (37,7%)	6,70 [2,86; 10,88]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	43/125 (34,4%)	8,71 [3,45; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	25/70 (35,7%)	8,74 [3,15; 13,57]
weiblich	18/55 (32,7%)	8,71 [3,19; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	19/63 (30,2%)	13,57 [3,45; NA]
65 bis <75 Jahre	16/43 (37,2%)	4,34 [3,02; NA]
≥75 Jahre	8/19 (42,1%)	7,20 [1,45; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	9/31 (29,0%)	13,57 [1,41; NA]
>3	34/94 (36,2%)	7,20 [3,45; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	38/105 (36,2%)	8,71 [3,25; NA]
≥1	5/20 (25,0%)	8,74 [1,12; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	35/101 (34,7%)	8,71 [3,06; NA]
nein	8/24 (33,3%)	7,20 [3,25; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	13/37 (35,1%)	7,20 [3,02; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	30/88 (34,1%)	8,74 [3,19; 13,57]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	10/38 (26,3%)	13,57 [6,70; NA]
≥1	33/87 (37,9%)	3,45 [3,06; 12,16]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	27/74 (36,5%)	8,71 [3,45; 13,57]
Nicht-IgG	16/51 (31,4%)	8,74 [3,02; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	24/61 (39,3%)	8,71 [3,06; NA]
Stadium II	13/46 (28,3%)	8,74 [3,25; NA]
Stadium III	5/16 (31,3%)	4,34 [1,18; 12,16]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	8/28 (28,6%)	13,57 [3,02; NA]
Stadium II	28/81 (34,6%)	8,74 [3,25; NA]
Stadium III	4/10 (40,0%)	2,96 [1,18; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	28/85 (32,9%)	12,16 [3,25; NA]
Hochrisiko	11/26 (42,3%)	4,34 [1,45; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	30/81 (37,0%)	8,74 [3,45; NA]
>30 bis <60%	9/26 (34,6%)	4,96 [1,61; NA]
≥60%	3/15 (20,0%)	NA [2,73; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	34/81 (42,0%)	7,20 [3,25; NA]
Nordamerika	9/44 (20,5%)	13,57 [3,02; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	38/104 (36,5%)	8,71 [3,45; 13,57]
beeinträchtigt	5/21 (23,8%)	NA [1,41; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	10/19 (52,6%)	11,15 [3,02; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	33/106 (31,1%)	7,20 [3,25; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	53/125 (42,4%)	4,86 [2,79; 8,74]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	29/70 (41,4%)	3,25 [1,22; 11,53]
weiblich	24/55 (43,6%)	4,86 [1,58; 11,11]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	26/63 (41,3%)	3,75 [1,45; 11,53]
65 bis <75 Jahre	17/43 (39,5%)	6,67 [1,28; NA]
≥75 Jahre	10/19 (52,6%)	3,12 [1,15; 6,74]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	11/31 (35,5%)	8,74 [1,18; NA]
>3	42/94 (44,7%)	3,25 [1,61; 7,33]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	47/105 (44,8%)	3,25 [1,58; 9,10]
≥1	6/20 (30,0%)	8,74 [1,18; 13,08]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	43/101 (42,6%)	3,25 [1,58; 11,11]
nein	10/24 (41,7%)	6,70 [1,18; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	16/37 (43,2%)	3,75 [1,18; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	37/88 (42,0%)	5,78 [2,10; 11,11]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	19/38 (50,0%)	3,02 [1,25; 9,10]
≥1	34/87 (39,1%)	4,86 [1,45; 13,08]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	33/74 (44,6%)	4,86 [2,10; 7,33]
Nicht-IgG	20/51 (39,2%)	3,25 [1,28; 13,08]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	28/61 (45,9%)	4,86 [1,28; 13,08]
Stadium II	19/46 (41,3%)	5,78 [2,10; 7,33]
Stadium III	5/16 (31,3%)	1,45 [1,12; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	12/28 (42,9%)	4,86 [1,15; NA]
Stadium II	33/81 (40,7%)	6,67 [2,99; 13,08]
Stadium III	4/10 (40,0%)	1,18 [1,12; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	33/85 (38,8%)	6,74 [3,02; 11,53]
Hochrisiko	13/26 (50,0%)	1,35 [1,18; 6,67]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	35/81 (43,2%)	7,33 [2,96; 11,53]
>30 bis <60%	12/26 (46,2%)	2,99 [1,18; 6,67]
≥60%	5/15 (33,3%)	1,18 [1,15; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	41/81 (50,6%)	4,86 [2,10; 11,11]
Nordamerika	12/44 (27,3%)	2,96 [1,18; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	44/104 (42,3%)	4,86 [1,58; 11,53]
beeinträchtigt	9/21 (42,9%)	6,67 [1,15; 9,10]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	13/19 (68,4%)	7,74 [1,61; 13,08]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	40/106 (37,7%)	3,25 [1,45; 9,10]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	26/125 (20,8%)	NA [NA; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	11/70 (15,7%)	NA [NA; NA]
weiblich	15/55 (27,3%)	NA [10,25; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	13/63 (20,6%)	NA [10,97; NA]
65 bis <75 Jahre	7/43 (16,3%)	NA [NA; NA]
≥75 Jahre	6/19 (31,6%)	NA [6,67; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	4/31 (12,9%)	NA [10,05; NA]
>3	22/94 (23,4%)	NA [10,97; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	24/105 (22,9%)	NA [NA; NA]
≥1	2/20 (10,0%)	NA [1,18; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	19/101 (18,8%)	NA [NA; NA]
nein	7/24 (29,2%)	NA [6,74; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitseindpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	8/37 (21,6%)	NA [8,67; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
>60 ml/min/1,73 m ²	18/88 (20,5%)	NA [NA; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	11/38 (28,9%)	NA [9,04; NA]
≥1	15/87 (17,2%)	NA [NA; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	16/74 (21,6%)	NA [10,81; NA]
Nicht-IgG	10/51 (19,6%)	NA [NA; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	15/61 (24,6%)	NA [10,97; NA]
Stadium II	6/46 (13,0%)	NA [NA; NA]
Stadium III	5/16 (31,3%)	10,25 [1,12; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	4/28 (14,3%)	NA [NA; NA]
Stadium II	16/81 (19,8%)	NA [NA; NA]
Stadium III	3/10 (30,0%)	10,25 [1,12; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	17/85 (20,0%)	NA [NA; NA]
Hochrisiko	5/26 (19,2%)	NA [10,25; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	18/81 (22,2%)	NA [10,97; NA]
>30 bis <60%	5/26 (19,2%)	NA [6,74; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
≥60%	2/15 (13,3%)	NA [2,66; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	21/81 (25,9%)	NA [10,97; NA]
Nordamerika	5/44 (11,4%)	NA [8,67; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	23/104 (22,1%)	NA [NA; NA]
beeinträchtigt	3/21 (14,3%)	NA [6,67; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	3/19 (15,8%)	NA [NA; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	23/106 (21,7%)	NA [10,81; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	33/125 (26,4%)	15,34 [13,86; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	18/70 (25,7%)	15,34 [12,55; 15,34]
weiblich	15/55 (27,3%)	NA [8,64; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	18/63 (28,6%)	15,34 [9,04; NA]
65 bis <75 Jahre	9/43 (20,9%)	NA [NA; NA]
≥75 Jahre	6/19 (31,6%)	12,55 [5,03; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	7/31 (22,6%)	15,34 [9,04; NA]
>3	26/94 (27,7%)	13,86 [12,55; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	29/105 (27,6%)	15,34 [12,55; NA]
≥ 1	4/20 (20,0%)	NA [1,12; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	27/101 (26,7%)	15,34 [12,55; NA]
nein	6/24 (25,0%)	NA [5,45; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤ 60 ml/min/1,73 m ²	7/37 (18,9%)	NA [13,86; NA]
> 60 ml/min/1,73 m ²	26/88 (29,5%)	15,34 [10,25; 15,34]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	12/38 (31,6%)	15,34 [9,04; 15,34]
≥ 1	21/87 (24,1%)	NA [13,86; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	22/74 (29,7%)	15,34 [12,55; 15,34]
Nicht-IgG	11/51 (21,6%)	NA [10,51; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	18/61 (29,5%)	15,34 [12,55; NA]
Stadium II	11/46 (23,9%)	NA [10,25; NA]
Stadium III	4/16 (25,0%)	13,86 [1,12; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	7/28 (25,0%)	15,34 [NA; NA]
Stadium II	21/81 (25,9%)	NA [12,55; NA]
Stadium III	3/10 (30,0%)	13,86 [1,12; 13,86]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	22/85 (25,9%)	15,34 [12,55; 15,34]
Hochrisiko	7/26 (26,9%)	NA [5,06; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	19/81 (23,5%)	15,34 [13,86; NA]
>30 bis $<60\%$	9/26 (34,6%)	12,55 [1,12; NA]
$\geq 60\%$	4/15 (26,7%)	NA [1,12; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	24/81 (29,6%)	NA [12,55; NA]
Nordamerika	9/44 (20,5%)	15,34 [8,64; 15,34]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	28/104 (26,9%)	15,34 [13,86; NA]
beeinträchtigt	5/21 (23,8%)	NA [5,03; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	6/19 (31,6%)	15,34 [10,25; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	27/106 (25,5%)	NA [12,55; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	16/125 (12,8%)	NA [13,86; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	11/70 (15,7%)	NA [13,86; NA]
weiblich	5/55 (9,1%)	NA [NA; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	12/63 (19,0%)	NA [13,86; NA]
65 bis <75 Jahre	4/43 (9,3%)	NA [NA; NA]
≥75 Jahre	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]
>3	13/94 (13,8%)	NA [13,86; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	12/105 (11,4%)	NA [13,86; NA]
≥1	4/20 (20,0%)	NA [4,80; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	15/101 (14,9%)	NA [13,86; NA]
nein	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	5/37 (13,5%)	NA [13,86; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	11/88 (12,5%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]
≥1	13/87 (14,9%)	NA [13,86; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	10/61 (16,4%)	NA [NA; NA]
Stadium II	5/46 (10,9%)	NA [12,09; NA]
Stadium III	1/16 (6,3%)	NA [13,86; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]
Stadium II	12/81 (14,8%)	NA [NA; NA]
Stadium III	1/10 (10,0%)	13,86 [NA; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	10/85 (11,8%)	NA [NA; NA]
Hochrisiko	4/26 (15,4%)	NA [13,86; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	11/81 (13,6%)	NA [13,86; NA]
>30 bis <60%	4/26 (15,4%)	NA [12,09; NA]
≥60%	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	14/81 (17,3%)	NA [13,86; NA]
Nordamerika	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	14/104 (13,5%)	NA [13,86; NA]
beeinträchtigt	2/21 (9,5%)	NA [7,79; NA]
Emotionale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	3/19 (15,8%)	NA [12,09; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	13/106 (12,3%)	NA [13,86; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	28/125 (22,4%)	NA [13,86; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	15/70 (21,4%)	NA [13,86; NA]
weiblich	13/55 (23,6%)	NA [10,81; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	15/63 (23,8%)	NA [13,86; NA]
65 bis <75 Jahre	9/43 (20,9%)	NA [8,54; NA]
≥75 Jahre	4/19 (21,1%)	NA [10,35; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]
>3	24/94 (25,5%)	13,86 [13,86; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	23/105 (21,9%)	NA [13,86; NA]
≥1	5/20 (25,0%)	NA [1,12; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	23/101 (22,8%)	NA [13,86; NA]
nein	5/24 (20,8%)	NA [10,35; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	9/37 (24,3%)	NA [10,51; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	19/88 (21,6%)	NA [NA; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	8/38 (21,1%)	NA [NA; NA]
≥1	20/87 (23,0%)	NA [13,86; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	16/74 (21,6%)	NA [13,86; NA]
Nicht-IgG	12/51 (23,5%)	NA [10,51; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	11/61 (18,0%)	NA [NA; NA]
Stadium II	11/46 (23,9%)	NA [10,35; NA]
Stadium III	5/16 (31,3%)	13,86 [1,12; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	5/28 (17,9%)	NA [NA; NA]
Stadium II	19/81 (23,5%)	NA [NA; NA]
Stadium III	3/10 (30,0%)	13,86 [1,12; 13,86]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	18/85 (21,2%)	NA [NA; NA]
Hochrisiko	8/26 (30,8%)	NA [2,66; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	19/81 (23,5%)	NA [13,86; NA]
>30 bis <60%	5/26 (19,2%)	NA [8,54; NA]
≥60%	3/15 (20,0%)	NA [1,12; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	18/81 (22,2%)	NA [13,86; NA]
Nordamerika	10/44 (22,7%)	NA [10,35; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	25/104 (24,0%)	NA [13,86; NA]
beeinträchtigt	3/21 (14,3%)	NA [10,35; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	3/19 (15,8%)	NA [NA; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	25/106 (23,6%)	NA [13,86; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	28/125 (22,4%)	14,09 [12,91; 16,30]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	17/70 (24,3%)	13,86 [12,55; NA]
weiblich	11/55 (20,0%)	16,30 [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	14/63 (22,2%)	16,30 [13,50; 16,30]
65 bis <75 Jahre	11/43 (25,6%)	14,09 [8,48; 14,09]
\geq 75 Jahre	3/19 (15,8%)	NA [12,55; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
\leq 3	7/31 (22,6%)	16,30 [13,50; 16,30]
>3	21/94 (22,3%)	13,86 [12,55; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	23/105 (21,9%)	14,09 [12,91; 16,30]
\geq 1	5/20 (25,0%)	NA [1,12; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	25/101 (24,8%)	13,86 [12,55; 16,30]
nein	3/24 (12,5%)	NA [12,91; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
\leq 60 ml/min/1,73 m ²	10/37 (27,0%)	14,09 [12,91; 16,30]
>60 ml/min/1,73 m ²	18/88 (20,5%)	NA [12,55; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	7/38 (18,4%)	14,09 [12,55; 14,09]
\geq 1	21/87 (24,1%)	16,30 [12,91; 16,30]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	16/74 (21,6%)	13,86 [12,91; NA]
Nicht-IgG	12/51 (23,5%)	16,30 [10,97; 16,30]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	17/61 (27,9%)	16,30 [12,55; 16,30]
Stadium II	7/46 (15,2%)	14,09 [NA; NA]
Stadium III	3/16 (18,8%)	13,86 [4,27; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	5/28 (17,9%)	NA [13,50; NA]
Stadium II	18/81 (22,2%)	14,09 [12,55; 16,30]
Stadium III	2/10 (20,0%)	13,86 [4,27; 13,86]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	14/85 (16,5%)	NA [12,55; NA]
Hochrisiko	10/26 (38,5%)	13,86 [6,64; 16,30]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	20/81 (24,7%)	13,86 [12,91; 16,30]
>30 bis $<60\%$	4/26 (15,4%)	14,09 [12,55; 14,09]
$\geq 60\%$	3/15 (20,0%)	NA [2,66; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	22/81 (27,2%)	14,09 [12,91; 16,30]
Nordamerika	6/44 (13,6%)	13,50 [8,64; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	26/104 (25,0%)	13,86 [12,91; 16,30]
beeinträchtigt	2/21 (9,5%)	NA [6,64; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	5/19 (26,3%)	16,30 [13,50; 16,30]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	23/106 (21,7%)	13,86 [12,55; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte		
Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	31/125 (24,8%)	13,86 [13,01; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	16/70 (22,9%)	NA [13,01; NA]
weiblich	15/55 (27,3%)	13,08 [11,76; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	14/63 (22,2%)	NA [11,76; NA]
65 bis <75 Jahre	11/43 (25,6%)	13,01 [12,39; NA]
\geq 75 Jahre	6/19 (31,6%)	13,08 [6,67; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anzahl der vorgegangenen Therapielinien		
\leq 3	6/31 (19,4%)	NA [9,04; NA]
>3	25/94 (26,6%)	13,08 [12,39; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	26/105 (24,8%)	NA [13,08; NA]
\geq 1	5/20 (25,0%)	13,01 [7,26; 13,01]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	26/101 (25,7%)	13,86 [13,01; NA]
nein	5/24 (20,8%)	NA [10,25; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	9/37 (24,3%)	NA [11,76; NA]
>60 ml/min/1,73 m ²	22/88 (25,0%)	13,08 [12,39; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	9/38 (23,7%)	NA [10,25; NA]
≥1	22/87 (25,3%)	13,86 [13,01; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	17/74 (23,0%)	13,86 [12,39; NA]
Nicht-IgG	14/51 (27,5%)	13,01 [8,67; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	16/61 (26,2%)	NA [12,39; NA]
Stadium II	10/46 (21,7%)	NA [10,25; NA]
Stadium III	4/16 (25,0%)	13,86 [1,12; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	6/28 (21,4%)	NA [11,47; NA]
Stadium II	18/81 (22,2%)	NA [13,01; NA]
Stadium III	4/10 (40,0%)	13,08 [1,12; 13,86]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	19/85 (22,4%)	NA [11,76; NA]
Hochrisiko	7/26 (26,9%)	13,86 [13,08; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	23/81 (28,4%)	13,86 [12,39; NA]
>30 bis $<60\%$	5/26 (19,2%)	NA [2,92; NA]
$\geq 60\%$	2/15 (13,3%)	11,76 [11,76; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	27/81 (33,3%)	13,08 [11,76; NA]
Nordamerika	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	27/104 (26,0%)	13,86 [13,01; NA]
beeinträchtigt	4/21 (19,0%)	NA [9,04; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	5/19 (26,3%)	NA [12,39; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	26/106 (24,5%)	13,86 [13,08; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population		
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode		
Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; ml: Milliliter; m ² : Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS).		

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie HRQoL – EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – RP2D BCMA vortherapiert

Tabelle 4-228 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert*

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	13/40 (32,5%)	7,00 [3,02; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	2/10 (20,0%)	NA [1,22; NA]
≥ 1	11/30 (36,7%)	5,06 [1,25; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	10/25 (40,0%)	4,89 [1,25; 7,00]
Nordamerika	3/15 (20,0%)	NA [1,12; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	11/29 (37,9%)	5,06 [1,22; NA]
CAR-T	4/15 (26,7%)	NA [3,02; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte		
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	15/40 (37,5%)	4,93 [3,06; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	4/10 (40,0%)	3,06 [1,18; NA]
≥ 1	11/30 (36,7%)	6,64 [4,83; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	11/24 (45,8%)	5,06 [1,22; NA]
Hochrisiko	3/12 (25,0%)	4,93 [4,83; 6,64]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	11/25 (44,0%)	4,83 [1,28; 5,06]
Nordamerika	4/15 (26,7%)	NA [1,15; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	13/29 (44,8%)	4,93 [1,22; 7,00]
CAR-T	5/15 (33,3%)	5,06 [3,06; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	14/40 (35,0%)	6,90 [1,25; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	2/10 (20,0%)	NA [1,18; NA]
≥1	12/30 (40,0%)	6,90 [1,22; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	10/25 (40,0%)	4,93 [1,22; NA]
Nordamerika	4/15 (26,7%)	NA [1,12; NA]
Emotionale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	11/29 (37,9%)	6,90 [1,22; NA]
CAR-T	5/15 (33,3%)	6,90 [1,18; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	12/40 (30,0%)	7,00 [1,25; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	2/10 (20,0%)	NA [1,18; NA]
≥1	10/30 (33,3%)	7,00 [1,25; NA]
Kognitive Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	10/24 (41,7%)	7,00 [1,22; NA]
Hochrisiko	2/12 (16,7%)	NA [1,12; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	16/40 (40,0%)	4,83 [1,25; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	11/25 (44,0%)	3,02 [1,22; NA]
weiblich	5/15 (33,3%)	4,89 [1,22; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	11/28 (39,3%)	3,02 [1,22; NA]
≥1	5/12 (41,7%)	7,00 [1,18; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	3/10 (30,0%)	3,02 [1,18; NA]
≥1	13/30 (43,3%)	4,83 [1,25; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	13/24 (54,2%)	3,02 [1,22; 7,00]
Hochrisiko	2/12 (16,7%)	NA [1,18; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	12/25 (48,0%)	3,02 [1,25; 7,00]
Nordamerika	4/15 (26,7%)	NA [1,15; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	12/29 (41,4%)	3,02 [1,25; NA]
CAR T	6/15 (40,0%)	4,83 [1,18; NA]
Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	10/40 (25,0%)	10,61 [10,61; NA]
Kognitive Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]
≥1	10/30 (33,3%)	10,61 [1,18; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte		
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	13/40 (32,5%)	6,93 [2,96; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	3/10 (30,0%)	NA [1,12; NA]
≥1	10/30 (33,3%)	6,93 [1,22; NA]
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	10/24 (41,7%)	6,93 [1,18; NA]
Hochrisiko	2/12 (16,7%)	6,60 [1,15; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Soziale Funktion – Dauerhafte Verbesserung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	10/25 (40,0%)	6,60 [1,18; NA]
Nordamerika	3/15 (20,0%)	NA [1,12; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CAR-T: Chimärer Antigenrezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar.		

Tabelle 4-229 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte – RP2D BCMA vortherapiert*

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte		
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	14/40 (35,0%)	8,38 [1,35; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	3/10 (30,0%)	8,38 [1,18; NA]
≥ 1	11/30 (36,7%)	10,38 [1,25; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	10/25 (40,0%)	4,86 [1,22; NA]
Nordamerika	4/15 (26,7%)	10,38 [1,15; NA]
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	10/29 (34,5%)	8,38 [1,25; NA]
CAR-T	6/15 (40,0%)	8,38 [1,22; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte		
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	17/40 (42,5%)	4,86 [1,35; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	13/25 (52,0%)	2,99 [1,22; 6,44]
weiblich	4/15 (26,7%)	NA [1,18; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	2/10 (20,0%)	8,38 [6,44; NA]
≥1	15/30 (50,0%)	3,06 [1,22; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	10/24 (41,7%)	6,44 [2,56; NA]
Hochrisiko	4/12 (33,3%)	1,22 [1,12; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	11/25 (44,0%)	3,06 [1,22; NA]
Nordamerika	6/15 (40,0%)	5,13 [1,12; NA]
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	11/29 (37,9%)	5,13 [2,56; NA]
CAR-T	8/15 (53,3%)	2,99 [1,15; 8,38]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	19/40 (47,5%)	3,06 [1,25; 6,44]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	12/25 (48,0%)	3,32 [1,22; NA]
weiblich	7/15 (46,7%)	3,06 [1,18; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	13/28 (46,4%)	3,06 [1,22; 6,44]
≥1	6/12 (50,0%)	3,32 [1,18; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	4/10 (40,0%)	3,06 [1,18; NA]
≥1	15/30 (50,0%)	3,06 [1,25; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	9/18 (50,0%)	3,06 [1,22; NA]
Nicht-IgG	10/22 (45,5%)	3,06 [1,18; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	13/24 (54,2%)	3,06 [1,25; NA]
Hochrisiko	4/12 (33,3%)	1,22 [1,18; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	14/25 (56,0%)	1,28 [1,22; 3,32]
Nordamerika	5/15 (33,3%)	6,44 [1,15; NA]
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	13/29 (44,8%)	3,06 [1,28; NA]
CAR-T	8/15 (53,3%)	1,25 [1,15; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	15/40 (37,5%)	4,83 [1,22; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	10/25 (40,0%)	3,32 [1,22; NA]
weiblich	5/15 (33,3%)	8,61 [1,18; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	10/28 (35,7%)	6,44 [1,22; NA]
≥ 1	5/12 (41,7%)	3,32 [1,12; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	2/10 (20,0%)	NA [1,22; NA]
≥ 1	13/30 (43,3%)	3,32 [1,22; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	10/24 (41,7%)	8,61 [1,22; NA]
Hochrisiko	3/12 (25,0%)	4,83 [1,12; 4,83]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	10/25 (40,0%)	3,32 [1,22; NA]
Nordamerika	5/15 (33,3%)	6,44 [1,12; NA]
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	10/29 (34,5%)	8,61 [1,22; NA]
CAR-T	6/15 (40,0%)	4,83 [1,15; NA]
Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte		
Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte		
Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	14/40 (35,0%)	10,58 [5,06; NA]
Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung \geq MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	11/25 (44,0%)	10,09 [1,28; 12,16]
weiblich	3/15 (20,0%)	NA [5,06; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Rollenfunktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	3/10 (30,0%)	8,31 [3,81; NA]
≥1	11/30 (36,7%)	10,58 [4,80; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte		
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	15/40 (37,5%)	8,44 [4,80; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	10/25 (40,0%)	8,44 [2,96; NA]
weiblich	5/15 (33,3%)	6,74 [1,12; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	11/28 (39,3%)	6,67 [3,81; NA]
≥1	4/12 (33,3%)	NA [1,12; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	4/10 (40,0%)	6,74 [3,81; NA]
≥1	11/30 (36,7%)	8,44 [2,96; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Region		
Europa	11/25 (44,0%)	4,86 [1,22; NA]
Nordamerika	4/15 (26,7%)	NA [5,95; NA]
Physische Funktion – Dauerhafte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte, Subgruppe: Vorgegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	10/29 (34,5%)	NA [4,80; NA]
CAR-T	6/15 (40,0%)	6,74 [1,15; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CAR-T: Chimärer Antigenrezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IgG: Immunglobulin G; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar.</p>		

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-230 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – RP2D nicht-BCMA vortherapiert*

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Gesamt UE		
Gesamt UE, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	165/165 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Gesamt UE, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	96/96 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
weiblich	69/69 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Gesamt UE, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	86/86 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
65 bis <75 Jahre	55/55 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
≥75 Jahre	24/24 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
Gesamt UE, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤3	43/43 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
>3	122/122 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Gesamt UE, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	137/137 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
≥1	28/28 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
Gesamt UE, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	135/135 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
nein	30/30 (100,0%)	0,07 [NA; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Gesamt UE, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	44/44 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
>60 ml/min/1,73 m ²	121/121 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Gesamt UE, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	55/55 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
≥1	110/110 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Gesamt UE, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	91/91 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Nicht-IgG	74/74 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Gesamt UE, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	85/85 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Stadium II	57/57 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
Stadium III	20/20 (100,0%)	0,07 [0,07; 0,10]
Gesamt UE, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	43/43 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
Stadium II	100/100 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Stadium III	13/13 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
Gesamt UE, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	110/110 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Hochrisiko	38/38 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Gesamt UE, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	111/111 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
>30 bis <60%	31/31 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
≥60%	18/18 (100,0%)	0,05 [0,03; 0,07]
Gesamt UE, Subgruppe: Region		
Europa	98/98 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Nordamerika	67/67 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Gesamt UE, Subgruppe: Abstammung		
weiß	134/134 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
afroamerikanisch / schwarz	21/21 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
andere	10/10 (100,0%)	0,05 [0,03; 0,07]
Gesamt UE, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	143/143 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
beeinträchtigt	22/22 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]
Gesamt UE, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	38/38 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	127/127 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)		
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	156/165 (94,5%)	0,20 [0,16; 0,23]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Geschlecht		
männlich	95/96 (99,0%)	0,20 [0,13; 0,36]
weiblich	61/69 (88,4%)	0,20 [0,13; 0,23]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	83/86 (96,5%)	0,20 [0,13; 0,26]
65 bis <75 Jahre	52/55 (94,5%)	0,16 [0,10; 0,23]
≥ 75 Jahre	21/24 (87,5%)	0,30 [0,10; 1,35]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤ 3	39/43 (90,7%)	0,23 [0,16; 0,79]
>3	117/122 (95,9%)	0,16 [0,13; 0,23]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	130/137 (94,9%)	0,20 [0,16; 0,23]
≥ 1	26/28 (92,9%)	0,13 [0,07; 0,23]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	128/135 (94,8%)	0,20 [0,16; 0,23]
nein	28/30 (93,3%)	0,23 [0,13; 1,22]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤ 60 ml/min/1,73 m ²	41/44 (93,2%)	0,16 [0,10; 0,23]
>60 ml/min/1,73 m ²	115/121 (95,0%)	0,20 [0,16; 0,36]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	52/55 (94,5%)	0,16 [0,10; 0,43]
≥ 1	104/110 (94,5%)	0,21 [0,16; 0,23]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	87/91 (95,6%)	0,16 [0,13; 0,36]
Nicht-IgG	69/74 (93,2%)	0,20 [0,16; 0,23]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	80/85 (94,1%)	0,23 [0,16; 0,82]
Stadium II	56/57 (98,2%)	0,16 [0,10; 0,23]
Stadium III	18/20 (90,0%)	0,16 [0,07; 0,20]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	41/43 (95,3%)	0,49 [0,13; 0,95]
Stadium II	95/100 (95,0%)	0,18 [0,13; 0,23]
Stadium III	12/13 (92,3%)	0,13 [0,07; 0,16]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	103/110 (93,6%)	0,20 [0,13; 0,36]
Hochrisiko	37/38 (97,4%)	0,16 [0,10; 0,23]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
$\leq 30\%$	105/111 (94,6%)	0,20 [0,16; 0,36]
>30 bis $<60\%$	29/31 (93,5%)	0,13 [0,10; 0,36]
$\geq 60\%$	18/18 (100,0%)	0,08 [0,07; 0,23]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Region		
Europa	92/98 (93,9%)	0,23 [0,20; 0,49]
Nordamerika	64/67 (95,5%)	0,10 [0,10; 0,16]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Abstammung		
weiß	127/134 (94,8%)	0,20 [0,16; 0,23]
afroamerikanisch / schwarz	20/21 (95,2%)	0,13 [0,07; 0,49]
andere	9/10 (90,0%)	0,15 [0,03; 0,95]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	134/143 (93,7%)	0,20 [0,16; 0,23]
beeinträchtigt	22/22 (100,0%)	0,13 [0,07; 0,43]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	36/38 (94,7%)	0,21 [0,10; 1,64]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	120/127 (94,5%)	0,16 [0,13; 0,23]
Schwerwiegende UE		
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	107/165 (64,8%)	4,34 [3,02; 7,13]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	62/96 (64,6%)	4,34 [2,76; 8,90]
weiblich	45/69 (65,2%)	4,43 [1,41; 8,44]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Alter		
<65 Jahre	56/86 (65,1%)	4,76 [2,83; 8,64]
65 bis <75 Jahre	35/55 (63,6%)	4,57 [1,18; 10,05]
≥ 75 Jahre	16/24 (66,7%)	3,32 [1,61; 8,90]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien		
≤ 3	29/43 (67,4%)	4,14 [1,18; 4,86]
>3	78/122 (63,9%)	5,26 [2,83; 8,80]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	88/137 (64,2%)	4,83 [3,32; 8,51]
≥1	19/28 (67,9%)	1,41 [0,69; 9,82]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Vorangegangene ASCT		
ja	83/135 (61,5%)	5,75 [3,02; 9,63]
nein	24/30 (80,0%)	3,71 [1,28; 4,57]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Nierenfunktion zu Baseline (Wirksamkeitsendpunkte)		
≤60 ml/min/1,73 m ²	34/44 (77,3%)	2,02 [0,95; 4,43]
>60 ml/min/1,73 m ²	73/121 (60,3%)	5,26 [3,32; 8,80]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	36/55 (65,5%)	7,13 [2,53; 9,72]
≥1	71/110 (64,5%)	3,71 [1,97; 5,26]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	66/91 (72,5%)	3,25 [1,41; 4,57]
Nicht-IgG	41/74 (55,4%)	8,90 [3,75; 13,54]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	54/85 (63,5%)	6,83 [3,78; 10,05]
Stadium II	37/57 (64,9%)	3,32 [1,18; 5,75]
Stadium III	14/20 (70,0%)	1,41 [0,39; 10,78]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: R-ISS-Stadium zu Baseline		
Stadium I	26/43 (60,5%)	8,64 [3,61; 10,35]
Stadium II	65/100 (65,0%)	3,78 [1,64; 6,70]
Stadium III	9/13 (69,2%)	0,79 [0,36; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	70/110 (63,6%)	4,83 [3,25; 8,44]
Hochrisiko	24/38 (63,2%)	1,64 [0,46; 9,82]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Anteil Plasmazellen im Knochenmark		
≤30%	68/111 (61,3%)	4,83 [3,48; 8,90]
>30 bis <60%	23/31 (74,2%)	2,76 [0,56; 8,44]
≥60%	13/18 (72,2%)	1,00 [0,49; 9,82]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Region		
Europa	66/98 (67,3%)	3,75 [1,87; 6,70]
Nordamerika	41/67 (61,2%)	4,83 [2,53; 9,82]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Abstammung		
weiß	87/134 (64,9%)	4,14 [2,53; 7,13]
afroamerikanisch / schwarz	15/21 (71,4%)	4,43 [0,56; 10,35]
andere	5/10 (50,0%)	9,72 [0,10; NA]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Leberfunktion zu Baseline		
normal	91/143 (63,6%)	4,57 [3,25; 8,51]
beeinträchtigt	16/22 (72,7%)	1,87 [0,43; 6,70]

Studie MajesTEC-1 RP2D nicht-BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Dosierungsschema		
wöchentliche Dosierung	19/38 (50,0%)	NA [6,31; NA]
Therapiewechsel auf 2-wöchentliche oder 4-wöchentliche Dosierung	88/127 (69,3%)	3,45 [1,41; 4,76]
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group- Performance Status; IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; ml: Milliliter; m²: Quadratmeter; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>		

Tabelle 4-231 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – RP2D BCMA vortherapiert*

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95%-KI] b
Datenschnitt: 16.03.2022		
Gesamt UE		
Gesamt UE, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	40/40 (100,0%)	0,07 [0,07; 0,10]
Gesamt UE, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	25/25 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]
weiblich	15/15 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]
Gesamt UE, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	28/28 (100,0%)	0,07 [NA; NA]
≥1	12/12 (100,0%)	0,10 [0,03; 0,16]
Gesamt UE, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	10/10 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
≥1	30/30 (100,0%)	0,07 [0,07; 0,10]
Gesamt UE, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	18/18 (100,0%)	0,10 [0,03; 0,10]
Nicht-IgG	22/22 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]
Gesamt UE, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	24/24 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]
Hochrisiko	12/12 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]
Gesamt UE, Subgruppe: Region		
Europa	25/25 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]
Nordamerika	15/15 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,07]

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

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95%-KI] b
Gesamt UE, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	29/29 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]
CAR-T	15/15 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	37/40 (92,5%)	0,20 [0,10; 0,85]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Geschlecht		
männlich	22/25 (88,0%)	0,23 [0,10; 0,95]
weiblich	15/15 (100,0%)	0,20 [0,10; 0,85]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	26/28 (92,9%)	0,15 [0,10; 0,69]
≥ 1	11/12 (91,7%)	0,67 [0,07; 2,79]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	10/10 (100,0%)	0,12 [0,07; 0,85]
≥ 1	27/30 (90,0%)	0,31 [0,13; 0,95]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	16/18 (88,9%)	0,16 [0,10; 0,85]
Nicht-IgG	21/22 (95,5%)	0,30 [0,10; 0,95]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	23/24 (95,8%)	0,13 [0,10; 0,69]
Hochrisiko	10/12 (83,3%)	0,36 [0,07; 2,00]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Region		
Europa	23/25 (92,0%)	0,39 [0,13; 0,95]
Nordamerika	14/15 (93,3%)	0,13 [0,07; 0,49]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95%-KI] b
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Vorgegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	27/29 (93,1%)	0,20 [0,10; 0,89]
CAR-T	13/15 (86,7%)	0,39 [0,07; 0,95]
Schwerwiegende UE		
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Gesamt		
Gesamt	24/40 (60,0%)	3,94 [0,85; 8,54]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Geschlecht		
männlich	14/25 (56,0%)	2,46 [0,82; NA]
weiblich	10/15 (66,7%)	3,94 [0,30; 8,54]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Extramedulläre Plasmozytome		
0	14/28 (50,0%)	4,14 [2,30; NA]
≥ 1	10/12 (83,3%)	0,84 [0,13; 8,54]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: ECOG-PS zu Baseline		
0	5/10 (50,0%)	3,94 [0,69; NA]
≥ 1	19/30 (63,3%)	2,46 [0,76; 4,86]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Myelomtyp		
IgG	10/18 (55,6%)	3,94 [0,62; NA]
Nicht-IgG	14/22 (63,6%)	3,25 [0,76; 8,54]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Zytogenetisches Risikoprofil		
Standardrisiko	13/24 (54,2%)	4,76 [2,46; NA]
Hochrisiko	9/12 (75,0%)	0,72 [0,13; 2,00]
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Region		
Europa	16/25 (64,0%)	4,14 [0,76; 8,54]
Nordamerika	8/15 (53,3%)	3,94 [0,72; NA]

Studie MajesTEC-1 RP2D BCMA vortherapiert	Teclistamab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95%-KI] b
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Vorangegangene Anti-BCMA Therapie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	18/29 (62,1%)	3,94 [0,82; 10,81]
CAR-T	8/15 (53,3%)	4,86 [0,69; NA]
a: Analyse-Population: ITT-Population b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CAR-T: Chimärer Antigenrezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IgG: Immunglobulin G; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht verfügbar; UE: Unerwünschtes Ereignis.		