

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a  
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Ciltacabtagene Autoleucel**

Datum der Veröffentlichung: 15. Mai 2023

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Hintergrund .....	6
1 Fragestellung .....	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien .....	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	8
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie .....	9
2.3 Endpunkte.....	13
2.3.1 Mortalität.....	14
2.3.2 Morbidität.....	14
2.3.3 Lebensqualität .....	17
2.3.4 Sicherheit .....	19
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	21
2.4 Statistische Methoden.....	22
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	22
2.6 Indirekter Vergleich .....	23
2.6.1 Zusammenfassende Bewertung der Methodik des indirekten Vergleichs .....	27
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....	28
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	28
3.2 Mortalität.....	33
3.3 Morbidität.....	34
3.4 Lebensqualität .....	35
3.5 Sicherheit .....	36
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse .....	41
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Ciltacabtagene Autoleucel .....	41
4.2 Design und Methodik der Studie .....	42
4.3 Mortalität.....	42
4.4 Morbidität.....	43
4.5 Lebensqualität .....	43
4.6 Sicherheit .....	43
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	45
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	46
Referenzen .....	48
Anhang .....	50

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis .....	8
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie CARTITUDE-1 (68284528MMY2001).....	9
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie CARTITUDE-1.....	12
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie CARTITUDE-1 .....	12
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie CARTITUDE-1.....	13
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie CARTITUDE-1 .....	21
Tabelle 7: Allgemeine Angaben; Studie CARTITUDE-1 (Datenschnitt: 21.01.2022).....	28
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie CARTITUDE-1, ITT-Population (Datenschnitt: 21.01.2022) .....	29
Tabelle 9: Folgetherapien; Studie CARTITUDE-1, All-Treated-Population (Datenschnitt: 21.01.2022) .....	33
Tabelle 10: Gesamtüberleben; Studie CARTITUDE-1, ITT-Population (Datenschnitt: 21.02.2022) .....	33
Tabelle 11: Veränderung der EQ-5D-VAS; Studie CARTITUDE-1, PRO-Population (Datenschnitt: 21.01.2022) .....	34
Tabelle 12: Veränderung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30; Studie CARTITUDE-1, PRO-Population (Datenschnitt: 21.01.2022).....	34
Tabelle 13: Veränderung der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30; Studie CARTITUDE-1, PRO-Population (Datenschnitt: 21.01.2022).....	35
Tabelle 14: Zusammenfassung der UE; Studie CARTITUDE-1, ITT-Population.....	36
Tabelle 15: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ sowie UE mit einem Schweregrad $\geq 3$ und einer Inzidenz von $\geq 5\%$ ; Studie CARTITUDE-1, ITT-Population (Datenschnitt: 21.01.2022) .....	37
Tabelle 16: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Personen aufgetreten sind; Studie CARTITUDE-1, ITT-Population (Datenschnitt: 21.01.2022).....	39
Tabelle 17: UE von besonderem Interesse; Studie CARTITUDE-1, ITT-Population (Datenschnitt: 21.01.2022) .....	40
Tabelle 18: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie CARTITUDE-1 .....	46
Tabelle 19: Gesamtansprechrates; Studie CARTITUDE-1, ITT-Population (Datenschnitt: 21.01.2022) .....	50
Tabelle 20: Einzelne Subitems des EORTC QLQ-MY20; PRO-Population (Datenschnitt: 21.01.2022) .....	50
Tabelle 21: Kriterien für das Ansprechen in der Studie CARTITUDE-1.....	51
Tabelle 22: Therapieregime in der verwendeten Analysepopulation der Studie LocoMMotion... 52	
Tabelle 23: Identifizierte und verwendete Confounder für den indirekten Vergleich .....	55

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Verteilung der Propensity Scores zur Bewertung der Überlappung des naiven Vergleichs zwischen Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion-Kohorte; Hauptadjustierungsset, naiver Vergleich.....	53
Abbildung 2: Verteilung der Propensity Scores zur Bewertung der Überlappung des naiven Vergleichs zwischen Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion-Kohorte; Sensitivitätsadjustierungsset, naiver Vergleich .....	54

## Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASBMT	American Society for Blood and Marrow Transplantation
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
ATE	Average Treatment Effect
ATT	Average Treatment Effect on Treated
CAR	Chimeric Antigen Receptor
Ciltacel	Ciltacabtagene Autoleucel
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EMA	European Medicines Agency
EMD	Extramedulläre Erkrankung (Extramedullary Disease)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICANS	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System
ITT	Intention-to-Treat
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
N	Anzahl
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patient Reported Outcome
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire
QLQ-MY20	Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module
SAP	Statistischer Analyseplan
sCR	stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)

## Hintergrund

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

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

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ciltacel in seiner Sitzung am 3. Mai 2023 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 14. Februar 2023 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 15. Mai 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

Ciltacabtagene Autoleucel (CARVYKT<sup>®</sup>) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen [7]:

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung  $0,75 \times 10^6$  lebensfähige CAR-positive T-Zellen pro kg Körpergewicht.

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
<b>Studien zum Wirkstoff</b>				
CARTITUDE-1 <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja	-
<b>Studien zu externen Kontrollen</b>				
LocoMMotion	Ja	Ja	Nein	Siehe Kapitel 2.6.

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Für die Auswertungen des Nutzendossiers wird die zulassungsbegründende Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1 herangezogen. Die verwendete Dosierung in der Studie entspricht der Fachinformation.

Da es sich bei der zulassungsrelevanten Studie CARTITUDE-1 um eine einarmige, nicht vergleichende Studie mit der Prüfmedikation handelt, legt der pU einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator zu anderen Therapieoptionen in der Indikation vor. Dieser wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen; nähere Ausführungen dazu finden sich in Kapitel 2.6.

#### Zur Nutzenbewertung für Ciltacel herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Ciltacel [4].
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [2].
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie CARTITUDE-1 [8,9,10,11].
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie LocoMMotion [5,6,12].



## 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Ciltacel basieren auf der Zulassungsstudie CARTITUDE-1. Studie und Intervention werden in Tabelle 2 und Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie CARTITUDE-1 (68284528MMY2001)

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<p>CARTITUDE-1 ist eine einarmige, offene und multizentrische Phase-Ib/II-Studie. In der Studie wird Ciltacel an Erwachsenen untersucht, die an einem rezidierten oder refraktären Multiplen Myelom erkrankt sind und zuvor mindestens drei Therapien, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen anti-CD38-Antikörper, erhalten haben und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.</p> <p><u>Studienablauf</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening-Phase (ca. 28 Tage vor Leukapherese)</li> <li>• Vorbehandlung (ca. 4 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nach Studieneinschluss Durchführung der Leukapherese.</li> <li>○ Durchführung einer Brückentherapie war erlaubt.</li> </ul> </li> <li>• Behandlung <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zwischen Tag -7 und Tag -5 Verabreichen der konditionierenden Chemotherapie.</li> <li>○ An Tag 1 erfolgt die Ciltacel-Infusion.</li> <li>○ Post-Infusionsphase (Tag 1 bis Tag 100 nach Infusion).</li> <li>○ Post-Behandlungsphase (Tag 101 nach Infusion bis 24 Monate nachdem die letzte Person die Infusion erhalten hat).</li> </ul> </li> <li>• Langzeitnachbeobachtung Nach Studienende können die Teilnehmenden an einer Studie zur Langzeitnachbeobachtung mit einer Länge von bis zu 15 Jahren nach der Infusion teilnehmen.</li> </ul>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq 18</math> Jahre.</li> <li>• Dokumentierte Diagnose des Multiplen Myeloms gemäß IMWG-Kriterien.</li> <li>• Messbare Krankheitsaktivität bei Screening, definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Serum-M-Protein <math>\geq 1,0</math> g/dl oder Urin-M-Protein <math>\geq 200</math> mg/24 Stunden oder</li> <li>○ Leichtkettenmyelom ohne messbare Erkrankung im Serum oder Urin (Serum-Immunglobulin FLC: <math>\geq 10</math> mg/dl und abnormales Verhältnis Serum-Immunglobulin FLC kappa lambda).</li> </ul> </li> <li>• Mindestens drei vorherige Therapielinien für das Multiple Myelom oder doppelt-refraktär auf einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor (Refraktärität definiert gemäß IMWG-Kriterien). Anmerkung: Induktionstherapie mit oder ohne Stammzelltransplantation und mit oder ohne Erhaltungstherapie gilt als eine Therapielinie; Personen mussten mindestens einen vollständigen Therapiezyklus jeder Therapielinie durchlaufen, es sei denn es kam bereits während des ersten Therapiezyklus zur Progression.</li> <li>• Erhalt eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors und eines anti-CD38-Antikörpers als Bestandteil vorheriger Therapie (als Mono- oder Kombinations-therapie).</li> <li>• Dokumentierte Krankheitsprogression während oder innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Therapielinie basierend auf der Feststellung eines Ansprechens durch das Prüfpersonal gemäß IMWG-Kriterien oder dokumentierte Progression innerhalb der letzten 6 Monate und refraktär bzw. nicht responsiv auf die vorherige Therapielinie.</li> <li>• ECOG-PS Grad 0 oder 1.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einhaltung wesentlicher Laborparameter während der Screening-Phase:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hämoglobin <math>\geq 8,0</math> g/dl (<math>\geq 5</math> mmol/l) (ohne vorherige Transfusion roter Blutzellen innerhalb der letzten 7 Tage; rekombinantes humanes Erythropoetin erlaubt).</li> <li>○ Thrombozyten <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> (ohne vorherige Transfusion innerhalb der letzten 7 Tage).</li> <li>○ Lymphozytenzahl <math>\geq 0,3 \times 10^9/l</math>.</li> <li>○ Absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 0,75 \times 10^9/l</math> (vorherige Wachstumsfaktorunterstützung erlaubt, außer in den letzten 7 Tagen vor Erhebung der Laborparameter).</li> <li>○ AST und ALT <math>\leq 3,0 \times</math> ULN.</li> <li>○ Kreatin-Clearance <math>\geq 40</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> basierend auf der MDRD-Formel oder einer 24-Stunden-Urin-Kontrolle.</li> <li>○ Totales Bilirubin <math>\leq 2,0 \times</math> ULN; außer bei Personen mit angeborener Bilirubinämie wie das Gilbert-Syndrom (in diesem Fall ist ein direktes Bilirubin von <math>\leq 1,5 \times</math> ULN erforderlich).</li> <li>○ Korrigierter Kalziumspiegel <math>\leq 12,5</math> mg/dl (<math>\leq 3,1</math> mmol/l) oder freie Kalziumionen <math>\leq 6,5</math> mg/dl (<math>\leq 1,6</math> mmol/l).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Behandlung mit einer CAR-T-Therapie gerichtet gegen jegliche Zielstruktur.</li> <li>• Jegliche Therapie zielgerichtet gegen das B-Zell-Reifungsantigen.</li> <li>• Andere diagnostizierte oder behandelte invasive Malignität neben dem Multiplen Myelom, außer               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Malignität, die mit kurativer Absicht behandelt wurde und keine Krankheitsaktivität seit <math>\geq 2</math> Jahren vor Studieneinschluss aufweist;</li> <li>○ adäquat behandelte Malignität der Haut (Nicht-Melanom) ohne Krankheitsnachweis.</li> </ul> </li> <li>• Eine der folgenden Antitumorthérapien vor Leukapherese:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zielgerichtete Therapie, epigenetische Therapie oder Behandlung mit einem investigativen Präparat oder einem investigativen invasiven Medizinprodukt innerhalb von 14 Tagen oder mindestens 5 Halbwertszeiten, je nachdem welche Zeitspanne kürzer ist.</li> <li>○ Monoklonale Antikörpertherapie des Multiplen Myeloms innerhalb von 21 Tagen.</li> <li>○ Zytotoxische Therapie innerhalb von 14 Tagen.</li> <li>○ Proteasom-Inhibitor-Therapie innerhalb von 14 Tagen.</li> <li>○ Immunmodulator-Therapie innerhalb von 7 Tagen.</li> <li>○ Radiotherapie innerhalb von 14 Tagen; wenn jedoch das Strahlungsportal <math>\leq 5\%</math> der Knochenmarkreserve abdeckt, kann ein Einschluss unabhängig vom Enddatum der Radiotherapie erfolgen.</li> </ul> </li> <li>• Toxizität resultierend aus vorheriger onkologischer Therapie, die zu Baseline nicht bis auf Grad 1 oder weniger abgeklungen ist (außer Alopezie und periphere Neuropathie).</li> <li>• Herzerkrankungen (u. a. Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III oder IV, Herzinfarkt <math>\leq 6</math> Monate vor Studieneinschluss, schwere nicht-ischämische Kardiomyopathie, beeinträchtigte Herzfunktion [LVEF <math>&lt; 45\%</math>]).</li> <li>• Schlaganfall oder Krampfanfall innerhalb von 6 Monaten vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung.</li> <li>• Plasmazell-Leukämie bei Screening (<math>&gt; 2,0 \times 10^9/l</math> Plasmazellen bei Standarddifferenzierung), Waldenströms Makroglobulinämie, POEMS-Syndrom oder primäre AL-Amyloidose.</li> <li>• Schwerwiegende Begleiterkrankungen (Infektionen, Aktive Autoimmunerkrankungen, klinische Evidenz für Demenz).</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten; Datenschnitte</b>	Gescreent gesamt: N = 158 Einschluss und Leukapherese erfolgt: N = 126 Phase Ib (USA-Kohorte) Gescreent: N = 40 Eingeschlossen: N = 35 Personen mit konditionierender Chemotherapie: N = 30 Personen mit Ciltacel-Infusion: N = 29 Phase II (USA- und Japan-Kohorte) Gescreent: N = 118 Eingeschlossen und Leukapherese erfolgt: N = 91 Personen mit Brückenchemotherapie (kombiniert Phase Ib/II): N = 82 Personen mit konditionierender Chemotherapie: N = 80 Personen mit Ciltacel-Infusion: N = 77
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Studienzentren</b> 17 in den USA, 4 in Japan.  <b>Studienzeitraum</b> Erste Person eingeschlossen (Phase Ib): 05.07.2018 Letzte Person Studie abgeschlossen (Phase II): 23.08.2022 Datenschnitt für primäre Analyse (USA): 01.09.2020 Datenschnitt für primäre Analyse (Japan): 11.02.2021 Datenschnitt für 2-Jahres-Follow-up (USA): 11.01.2022 Datenschnitt für 2-Jahres-Follow-up (Japan): 23.08.2022
<b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<b>Primärer Endpunkt für Phase-II-Kohorte</b> Gesamtansprechrate (PR oder besser) bewertet durch ein unabhängiges Review-Komitee basierend auf den IMWG Kriterien.  <b>Sekundäre Endpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VGPR (sCR, CR oder VGPR basierend auf IMWG-Kriterien)</li> <li>• MRD-Negativitätsrate</li> <li>• Clinical Benefit Rate (Personen mit einem Ansprechen von MR oder besser)</li> <li>• Dauer des Ansprechens</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen</li> <li>• Progressionsfreies Überleben</li> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul> Mit Amendment 1 erfolgt die Erhebung der Lebensqualität für Teilnehmende der Phase II mittels folgender Erhebungsinstrumente: <ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ-C30</li> <li>• EORTC QLQ-MY20</li> <li>• EQ-5D-5L</li> <li>• PGIS<sup>1)</sup></li> <li>• PGIC<sup>2)</sup></li> </ul>

<sup>1)</sup> Dieser Endpunkt wird vom pU nicht in Modul 4 dargestellt und wird als nicht relevant für die Nutzenbewertung erachtet, da dieser eine Doppelerfassung mit dem Item „Schmerzen“ des EORTC QLQ-C30 darstellt sowie keine Ergebnisse zum relevanten Datenschnitt und zur relevanten Population vorliegen.

<sup>2)</sup> Dieser Endpunkt wird vom pU nicht in Modul 4 dargestellt und wird als nicht relevant für die Nutzenbewertung erachtet, da dieser eine Doppelerfassung mit der EQ-5D-VAS darstellt sowie keine Ergebnisse zum relevanten Datenschnitt und zur relevanten Population vorliegen.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; Ciltacel: Ciltacabtagene Autoleucel; CR: Komplettes Ansprechen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5-Dimension 5-Level;

EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FLC: Freie Leichtkette; IMWG: International Myeloma Working Group; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MR: Minimales Ansprechen; MRD: Minimale Resterkrankung; NYHA: New York Health Association; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; POEMS: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Monoklonale Gammopathie, Hautveränderungen; PR: Partielles Ansprechen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module; sCR: stringentes komplettes Ansprechen; ULN: Upper Limit of Normal; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen.

## Protokolländerungen

Es liegen 4 für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen vor. Diese werden in Tabelle 3 dargestellt.

*Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie CARTITUDE-1*

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 1, 20.08.2018 (Phase Ib; n = 2 <sup>1)</sup> )	Lebensqualitätsmessung durch Fragebögen und qualitative Interviews für Studienpersonen der Phase II.
Amendment 2, 11.03.2019 (Phase Ib; n = 21 <sup>1)</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhung der Fallzahl für die Phase-Ib-Kohorte.</li> <li>• Updates für Messung und Handhabung von Zytokin-Freisetzungssyndrom und Neurotoxizitäten.</li> </ul>
Amendment 3, 30.07.2019 (Phase Ib/Phase II; n = 64 <sup>1)</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Übergang in Phase-II-Part der Studie.</li> <li>• Beschreibung der Rolle des unabhängigen Review-Komitees.</li> </ul>
Amendment 4, 20.03.2020 (Phase Ib/Phase II; n = 113 <sup>1)</sup> )	Aufnahme von Neurotoxizitäten als Sicherheitsrisiko und Initiierung von zusätzlichen Monitormaßnahmen.

<sup>1)</sup> Anzahl der zu diesem Zeitpunkt in die Studie eingeschlossenen Personen.

## Charakterisierung der Intervention

*Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie CARTITUDE-1*

Intervention
<p><b>Vorbehandlung</b></p> <p><u>Leukapherese</u></p> <p><u>Brückentherapie</u></p> <p>Vor der Ciltacel-Infusion ist eine Brückentherapie mit Einverständnis des Sponsors erlaubt, um die Erkrankung zu stabilisieren.</p> <p>Als Brückentherapie kommt in der Studie CARTITUDE-1 laut Studienprotokoll jede Kurzzeit-Therapie in Betracht, welche in einer vorherigen Therapielinie bei der jeweiligen Patientin / dem jeweiligen Patienten mindestens eine stabilisierte Erkrankung als Behandlungsergebnis hatte. Bei einem etwaigen kompletten Ansprechen nach der Brückentherapie wird eine Studienmedikationsgabe durch den Sponsor nicht gestattet.</p> <p><u>Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LDC)</u></p> <p>Gabe von Fludarabin (30 mg/m<sup>2</sup>) und Cyclophosphamid (300 mg/m<sup>2</sup> i. v.) täglich über 3 Tage.</p> <p>Prämedikation: Acetaminophen, Diphenhydramin.</p> <p><b>Ciltacel-Infusion</b></p> <p>Die Infusion soll 5–7 Tage nach der LDC durchgeführt werden.</p> <p>Die Zieldosis beträgt 0,75 × 10<sup>6</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht (aber nicht mehr als 1,0 × 10<sup>8</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen).</p>

Intervention
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kortikosteroide.</li> <li>• Jegliche Chemo-, Immun- oder Prüftherapie, außer zum Zweck einer Brückentherapie und im Studienprotokoll spezifizierte Therapie, die zusammen mit Ciltacel verabreicht werden darf oder im Fall der Immuntherapie zur Behandlung etwaiger UE.</li> <li>• Nichtsteroidale anti-inflammatorische Medikamente sollten vermieden werden, um die Exazerbation potentieller Myelom-bedingter Nierenerkrankung zu vermeiden.</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterstützende Standardbehandlung und Therapien zur Behandlung des CRS.</li> <li>• Bisphosphonate.</li> <li>• Medikamente zur Unterstützung hämatopoetischer Wachstumsfaktoren und Transfusionen.</li> <li>• Antibiotika oder weitere antibakterielle Medikamente, falls notwendig.</li> </ul> <p>Studienzentrum muss mindestens eine Dosis Tocilizumab für den Fall eines CRS bereithalten.</p>

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene Autoleucel; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie CARTITUDE-1

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Gesamtansprechrate <sup>1)2)</sup>	Morbidität	Ergänzend	Ergänzend
Progressionsfreies Überleben <sup>3)</sup>		Ergänzend	Nein
Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie <sup>4)</sup>		Ergänzend	Nein
EQ-5D-VAS		Ja	Ja
EORTC QLQ-C30	Morbidität Lebensqualität	Ja	Ja
EORTC QLQ-MY20		Ja	Ergänzend
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt.

<sup>2)</sup> Die Endpunkte zum Ansprechen wurden vom pU als nicht unmittelbar patientenrelevant eingestuft und in Modul 4 ergänzend dargestellt.

<sup>3)</sup> Der Endpunkt wurde vom pU nicht als unmittelbar patientenrelevant eingestuft und wird in Modul 4 ergänzend dargestellt.

<sup>4)</sup> Der Endpunkt wurde vom pU post hoc definiert und ergänzend in Modul 4 dargestellt.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module.

### 2.3.1 Mortalität

#### Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist laut SAP definiert als „Zeit von der Infusion mit Ciltacel bis zum Zeitpunkt des Todes“ einer Person. Wenn der Vitalstatus einer Person unbekannt ist oder diese am Leben ist, wird sie zum letztmaligen gemessenen Lebenszeitpunkt zensiert. Bei Personen, die nach Rücknahme der Einverständniserklärung verstorben sind, wird das Ereignis gewertet. Es liegen zusätzlich Auswertungen in der ITT-Population vor, die das Gesamtüberleben im Zeitraum ab Leukapherese erfasst.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

#### Validität

Die Erhebung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ in der Studie CARTITUDE-1 wird als valide eingeschätzt.

### 2.3.2 Morbidität

#### Ansprechen

Der primäre Endpunkt „Gesamtansprechrates“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend im Anhang dargestellt. Die weiteren Endpunkte zum Ansprechen werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Die Gesamtansprechrates ist definiert als das Erreichen eines partiellen Ansprechens (PR) oder besser gemäß unabhängigem Review-Komitee anhand der Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG). Die Einteilung des Therapieansprechens gemäß IMWG-Kriterien [1,16] ist im Anhang in Tabelle 21 dargestellt.

Die Rate „Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser“ (stringentes komplettes Ansprechen (sCR) + komplettes Ansprechen (CR) + sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR)) ist definiert als der Anteil der Personen mit einem VGPR oder besser gemäß IMWG-Kriterien.

„Dauer des Ansprechens“ ist definiert als die Zeit von der erstmaligen Dokumentation des Ansprechens (mindestens PR oder besser) bis zur erstmaligen Erhebung einer Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien.

„Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen“ ist definiert als der Zeitraum zwischen der Infusion mit Ciltacel und der erstmaligen Dokumentation eines Ansprechens (mindestens PR) bei Personen mit einem PR oder besser. Personen ohne Ansprechen werden zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder bei nicht Vorliegen eines Progresses zur letzten Krankheitsbeurteilung vor Beginn einer subsequenten Anti-Myelom-Therapie zensiert.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

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

### Validität

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

### **Progressionsfreies Überleben**

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird aufgrund nicht gegebener Patientenrelevanz nicht dargestellt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ ist laut SAP definiert als „Zeit von der Infusion mit Ciltacel bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression nach IMWG-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache“, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Merkmale für einen Krankheitsprogress gemäß IMWG-Kriterien [1,16] sind im Anhang in Tabelle 21 dargestellt. Personen, die keine dokumentierte Krankheitsprogression aufweisen und am Leben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert, bevor sie eine subsequente Anti-Myelom-Therapie aufnehmen.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

Bei dem Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte gemäß IMWG-Kriterien. Der Befund wurde ausschließlich anhand laborparametrischer, hämatologischer und bildgebender Verfahren gestellt und nicht anhand der von Personen wahrnehmbaren Symptome. Insgesamt wird der Endpunkt daher als nicht patientenrelevant bewertet.

### Validität

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

### **Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie bzw. des therapiefreien Intervalls**

Der Endpunkt „Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie bzw. des therapiefreien Intervalls“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

In den Dossierunterlagen des pU werden Auswertungen zum post hoc spezifizierten Endpunkt „Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls“ vorgelegt. Der Endpunkt ist operationalisiert als der „Zeitpunkt zwischen Index-Zeitpunkt und dem Beginn einer nachfolgenden Myelom-Therapie“. In der Studie CARTITUDE-1 entspricht

der Zeitraum zwischen Infusion und dem Beginn einer nachfolgenden Myelom-Therapie der Dauer eines therapiefreien Intervalls. Der Tod durch Krankheitsprogression ohne den Beginn einer nachfolgenden Myelom-Therapie geht als Ereignis in die Analyse ein.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung des Endpunkts ist eingeschränkt nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Die Zeit direkt nach einer Infusion mit CAR-T-Zellen geht bei vielen Personen mit Komplikationen einher, die einer Behandlung bedürfen. Daher wird nicht davon ausgegangen, dass diese Zeit als Bestandteil eines therapiefreien Intervalls angesehen werden kann.

Kriterien zum Vorliegen einer Therapiebedürftigkeit von Personen und Gründe für die Entscheidung eine erneute Therapie zu beginnen werden nicht aufgeführt. Deshalb ist unter der vorliegenden Operationalisierung für „Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie bzw. des therapiefreien Intervalls“ eine Patientenrelevanz nicht gegeben.

#### Validität

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

### **EQ-5D-VAS**

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

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

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

Mit Amendment 1 wurde die Erhebung der EQ-5D-VAS als Endpunkt aufgenommen. In der Phase Ib wurde der EQ-5D nicht erhoben.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Es liegen keine Daten über den Zeitraum zwischen Screening und Infusion vor. Dadurch ist die Länge des Zeitabstands zwischen der erstmaligen Erhebung (Screening) und Tag 7 (nach Infusion) unklar.

#### Patientenrelevanz

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

#### Validität

Die Validität des Endpunkts „EQ-5D-VAS“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.



### **Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30**

Die Symptomskalen und die einzelnen Symptomitems des EORTC QLQ-C30 werden für die Endpunktkategorie „Morbidität“ in der Nutzenbewertung dargestellt. Weitere Ausführungen zu dem Endpunkt finden sich unter 2.3.3.

### **Krankheitssymptomatik mittels Einzelitems des EORTC QLQ-MY20**

Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-MY20“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Weitere Ausführungen zu dem Endpunkt finden sich unter 2.3.3.

## **2.3.3 Lebensqualität**

### **Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30**

Die Funktionsskalen und die globale Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 werden für die Kategorie der Lebensqualität in der Nutzenbewertung dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Die Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 wurde bei Personen erhoben, die Teil der Phase-II-Studie waren. Der allgemeine Gesundheitszustand und die Symptomskalen werden separat vom pU dargestellt.

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

Der Fragebogen gliedert sich in

- 5 Funktionsskalen
  - Physische Funktion (5 Items)
  - Rollenfunktion (2 Items)
  - Emotionale Funktion (4 Items)
  - Kognitive Funktion (2 Items)
  - Soziale Funktion (2 Items)
- 3 Symptomskalen
  - Fatigue (3 Items)
  - Schmerz (2 Items)
  - Übelkeit und Erbrechen (2 Items)
- 1 globale Skala zum allgemeinen Gesundheitsstatus / zur Lebensqualität

Zusätzlich umfasst der Fragebogen einzelne Items zu Symptomen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö) und zu finanziellen Beeinträchtigungen. Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet; der Bezugszeitraum ist die vergangene Woche. Gemäß Manual werden der Gesamtscore und die Scores für Funktions-, Symptom- und den anderen Einzelskalen auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala bedeuten eine bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten eine schwerere Symptomatik. Neben der Analyse zu Verlaufswerten liegen Responderanalysen zu „Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung / Verschlechterung“ für eine Responderchwelle von 10 Punkten vor.

In der primären Nachbeobachtungsphase (bis Tag 100 nach Infusion) wurde der Fragebogen engmaschiger erhoben als nach Tag 100 nach der Infusion. Bei Personen mit Krankheitsprogress wurde der Fragebogen alle 16 Wochen erhoben, bei Personen ohne Progress alle 4 Wochen.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Es liegen keine Daten über den Zeitraum zwischen Screening und Infusion vor. Dadurch ist die Länge des Zeitabstands zwischen der erstmaligen Erhebung (Screening) und Tag 7 (nach Infusion) unklar.

### Patientenrelevanz

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

### Validität

Die Validität des Endpunkts „EORTC QLQ-C30“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt. Die seltenere Erhebung nach einem Progress kann zur Untererfassung von Veränderungen nach Progress führen.

### **Lebensqualität mittels Einzelitems des EORTC QLQ-MY20**

Der Endpunkt „Einzelitems des EORTC QLQ-MY20“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend im Anhang dargestellt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Die Lebensqualität mittels EORTC QLQ-MY20 wurde bei Personen erhoben, die Teil der Phase-II-Studie waren. Es wurden 4 Einzelitems von 2 Skalen erhoben.

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

Insgesamt umfasst das Instrument 4 Subskalen:

- Krankheitssymptome
- Nebenwirkungen der Behandlung
- Körperwahrnehmung
- Zukunftsperspektive

In der Auswertung werden die Skalen jeweils in Werte von 0 bis 100 transformiert; der Bezugszeitraum ist jeweils die letzte Woche. Höhere Werte auf den Symptom- und Nebenwirkungsskalen entsprechen dabei einer schlechteren Symptomatik.

Der pU verwendet die Einzelitems „Unruhe und Aufregung“ der Symptomskala sowie die Einzelitems „Gedanken an die Erkrankung“, „Besorgnis über das Sterben“ und „Besorgnis über den Gesundheitszustand in der Zukunft“ der Skala zur Zukunftsperspektive.

In der primären Nachbeobachtungsphase (bis Tag 100 nach Infusion) wurde der Fragebogen engmaschiger erhoben als nach Tag 100 nach der Infusion. Bei Personen mit Krankheitsprogress wurde der Fragebogen alle 16 Wochen erhoben, bei Personen ohne Progress alle 4 Wochen.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Es liegen keine Daten über den Zeitraum zwischen Screening und Infusion vor. Dadurch ist die Länge des Zeitabstands zwischen der erstmaligen Erhebung (Screening) und Tag 7 (nach Infusion) unklar.

### Patientenrelevanz

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

### Validität

Die Validität des Endpunkts „EORTC QLQ-MY20“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt. Die seltenere Erhebung nach einem Progress kann zur Untererfassung von Veränderungen nach Progress führen.

In den vorliegenden Unterlagen wurde der Fragebogen nicht als Gesamtkonstrukt angewendet, sondern es wurden lediglich die 4 oben genannten Einzelitems erhoben und ausgewertet. Auf Basis der vorgelegten Referenzen und Ausführungen ist nicht ersichtlich, ob die Auswertung von Einzelitems validiert ist oder ob die Einzelitems nur innerhalb des gesamten Fragebogens validiert sind. Es wurde vom pU keine Untersuchungen zur Validität der Einzelitems außerhalb des Fragebogens vorgelegt. Weiterhin begründet der pU nicht, wieso nur diese Einzelitems erhoben worden sind und nicht der gesamte Fragebogen.

## **2.3.4 Sicherheit**

### **Unerwünschte Ereignisse**

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

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Als unerwünschtes Ereignis (UE) werden in der Studie CARTITUDE-1 alle ungünstigen medizinischen Ereignisse unabhängig von der Beurteilung eines Kausalzusammenhangs mit der Studienmedikation definiert. UE werden (mit Ausnahme von neurologischen UE, sekundären Malignitäten und HBV-Reaktivierung) vom Zeitpunkt der Abgabe der Einverständniserklärung bis 100 Tage nach Ciltacel-Infusion bzw. bis zur Initiation einer nachfolgenden Therapie – je nachdem, was zuerst eintritt – erfasst. Die Definition von UE schließt die Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung ein. Ab Tag 100 wurden nur noch UE berichtet, die laut Einordnung des Prüfpersonals im Zusammenhang mit der Prüfmedikation gesehen werden.

UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 23.0, kodiert. Die Einstufung des Schweregrads von UE erfolgte nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute, Version 5.0. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom wurde ab Amendment 2 mit dem ASBMT Consensus Grading [14] bewertet; in der ursprünglichen Protokollversion war die Erhebung nach Lee et al. 2014 [13] vorgesehen. Neurotoxizität, die als im Zusammenhang mit der CAR-T-Zellen-Therapie stehend eingestuft wird, wird nach dem ASTCT ICANS Consensus Grading bewertet [14].

UE wurden zusammengefasst nach Systemorganklassen und Preferred Terms sowie nach dem höchsten Schweregrad. Therapiebedingte (treatment-emergent) UE waren definiert als UE, die (zeitlich) nach dem Beginn der konditionierenden Chemotherapie auftraten.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein UE wurde als schwerwiegend (SUE) eingestuft, sofern es fatal oder lebensbedrohlich war, eine Hospitalisierung (oder Verlängerung einer Hospitalisierung) nach sich zog, zu einer Behinderung oder Handlungsunfähigkeit führte, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler verursachte oder aus anderen Gründen medizinisch bedeutsam war (patientengefährdend, medizinische oder chirurgische Eingriffe erforderlich).

Die Progression der Erkrankung wurde nicht als UE/SUE berichtet. Sollte das Prüfpersonal es jedoch für wahrscheinlicher halten, dass das UE/SUE mit der Studienmedikation in Verbindung steht und die Krankheitsprogression begünstigen könnte, sollte das UE/SUE nach dem üblichen Vorgehen für UE/SUE berichtet werden. SUE wurden laut Modul 4 auch nach Tag 100 nach Infusion unabhängig vom Kausalzusammenhang bis zum Ende der Nachbeobachtung oder bis zur Initiierung einer subsequenten Myelom-Therapie erhoben. In den Studienunterlagen konnte diese Angabe nicht verifiziert werden.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse waren Zytokin-Freisetzungssyndrom, Tumorlyse-Syndrom, Neurotoxizität und weitere Malignitäten präspezifiziert.

Folgende UE von besonderem Interesse wurden von der EMA definiert:

- UE mit identifiziertem Risiko
  - Zytokin-Freisetzungssyndrom
  - Neurologische Ereignisse
  - Zytopenie (außer Anämie)
  - Schwere Infektion
  - Hypogammaglobulinämie
- UE mit potentielltem Risiko
  - Sekundäre Malignität
  - Immunogenität
  - Präsenz von Replication-Competent Retrovirus im Blut (Laborparameter)
  - Tumorlyse-Syndrom
  - Graft-versus-Host-Disease

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ist insgesamt patientenrelevant. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist dagegen unklar.

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

### Validität

Die Validität des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ ist eingeschränkt.

Der Erhebungszeitraum erstreckt sich vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis Tag 100 nach Ciltacel-Infusion. Anschließend werden nur ausgewählte UE/SUE berichtet. Eine systematische Erfassung der UE ist somit auf einen begrenzten Zeitraum (bis maximal Tag 100 nach Infusion) beschränkt. Unklar ist auch, warum nach 3 Monaten nur noch gezielte UE/SUE dargestellt wurden. Eine valide Erfassung und Auswertung aller Sicherheitsereignisse für den Zeitraum > Tag 100 nach Ciltacel-Infusion ist somit nicht möglich. Durch die Neuartigkeit des Therapieansatzes ist unklar, ob auch zu späteren Phasen andere UE auftreten könnten.

### 2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

*Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie CARTITUDE-1*

Studienvisite Endpunkt	Screening (28 T. vor Apherese)	Apherese	4 T. vor Infusion	7 T. nach Infusion (± 1 T.)	28 T. nach Infusion (± 2 T.)	56 T. nach Infusion (± 2 T.)	78 T. nach Infusion (± 2 T.)	100 T. nach Infusion <sup>1)</sup> (± 2 T.)	Ab 101 T. nach Infusion bis Studien- ende
Gesamt- ansprechrates <sup>3)</sup>	x		x		x	x	x	x	x
Gesamtüberleben		x	x	x	x	x	x	x	x <sup>2)</sup>
EQ-5D-VAS	x			x	x	x	x	x <sup>1)</sup>	x <sup>4)</sup>
EORTC QLQ-C30	x			x	x	x	x	x <sup>1)</sup>	x <sup>4)</sup>
EORTCQLQ-MY20 <sup>3)</sup>	x			x	x	x	x	x <sup>1)</sup>	x <sup>4)</sup>
Unerwünschte Ereignisse <sup>5)6)</sup>	Kontinuierlich								x <sup>7)</sup>

<sup>1)</sup> Personen, die vor Tag 100 aus der Studie ausscheiden – eingeschlossen derer, die keine Infusion erhalten haben – sollten die Evaluation zu Tag 100 durchlaufen, bevor sie aus der Studie ausscheiden, sofern dies umsetzbar ist.

<sup>2)</sup> Wird bis zum Studienabschluss alle 28 Tage (± 7 Tage) erhoben.

<sup>3)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

<sup>4)</sup> Nach Erreichen von Tag 100 nach Infusion sollte die Erhebung alle 28 Tage stattfinden, bei Krankheitsprogression oder Initiierung einer nachfolgenden Therapie alle 16 Wochen.

<sup>5)</sup> Kontinuierliche Erhebung der UE vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis zu Tag 100 nach Gabe jeglicher Studienmedikation. Neurologische UE oder die Verschlechterung von bestehenden neurologischen Ereignissen sollten bis zu 12 Monate nach Infusion erhoben werden. Sekundäre Malignitäten sollten vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis Studienabschluss erhoben werden.

<sup>6)</sup> Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

<sup>7)</sup> Ab Tag 100 werden nur noch UE berichtet, die laut Prüfpersonal im Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation stehen. SUE wurden auch nach Tag 100 nach Infusion erfasst, bis zum Ende der Nachbeobachtung oder bis zur Initiierung einer subsequenten Myelom-Therapie.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T.: Tage; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## 2.4 Statistische Methoden

Die Studienpopulation der Studie CARTITUDE-1 wurde vom pU leicht modifiziert und um 2 Personen reduziert, die keine ausreichende Krankheitsprogression aufwiesen.

### Analysepopulationen

- Full Analysis Set (FAS): Alle Personen, die in die Studie CARTITUDE-1 eingeschlossen worden sind.
- Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle Personen, die in die Studie CARTITUDE-1 eingeschlossen worden sind und eine Krankheitsprogression aufweisen. Dies entspricht dem ITT-Prinzip und wird für die Nutzenbewertung herangezogen.
- Modified ITT (mITT)-Population: Alle Personen, die in der Studie CARTITUDE-1 die Prüfmedikation in der Zieldosierung erhalten haben.
- Patient Reported Outcome (PRO)-Population: Alle Personen im Phase-II-Part der Studie CARTITUDE-1, bei denen die Lebensqualität anhand von Fragebögen erhoben worden ist.

### Datenschnitte

Es liegen zum derzeitigen Zeitpunkt mehrere Datenschnitte für die USA-Kohorte vor.

- Primärer Datenschnitt: 01.09.2020
- Effektivitätsupdate: 21.02.2021
- Sicherheitsupdate: 21.02.2021
- Datenschnitt für 2-Jahres-Follow-up: 11.01.2022

Im Rahmen der Zulassung reichte der pU einen Datenschnitt vom 01.09.2020 ein. Die EMA forderte nach einer ersten Bewertung einen weiteren Datenschnitt mit einer längeren Nachbeobachtungsdauer an.

Für die Nutzenbewertung wird der Datenschnitt mit der längsten Nachbeobachtungsdauer vom 11.01.2022 berücksichtigt. Dies ist ein präspezifizierter Datenschnitt, 24 Monate nachdem die letzte Person eine Ciltacel-Infusion erhalten hat. Da ein Großteil der Zulassungspopulation aus dem genannten Datenschnitt stammt, wird bei der Darstellung der Ergebnisse auf die Nennung des Datenschnitts der Japan-Kohorte verzichtet.

### Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Im SAP vom 08.08.2019 sind die geplanten Analysen für die relevanten Endpunkte (Tabelle 5) für die abschließende Analyse vom 21.01.2022 beschrieben. Die durchgeführten Analysen sind somit präspezifiziert. Die Erhebung der Lebensqualität war für den Phase-II-Part der Studie vorgesehen und wurde mit Amendment 1 präspezifiziert. Für die Nutzenbewertung sind die Auswertungen in der ITT-Population relevant.

## 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie CARTITUDE-1 um eine Phase-Ib/II-Studie ohne Kontrollarm handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

## 2.6 Indirekter Vergleich

Für einen indirekten Vergleich zur Wirksamkeit von Ciltacel legt der pU die prospektive nicht-interventionelle Studie LocoMMotion als externe Kontrollstudie vor. Die zum indirekten Vergleich herangezogene Studie wurde geplant, um die Effektivität des „Standard of Care“ im Versorgungsalltag von Personen mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom zu evaluieren und um Vergleichsdaten für Indirekte Vergleiche zu generieren. Diese Studie wird mit der klinischen Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1 verglichen. Der pU reicht für den indirekten Vergleich einen präspezifizierten SAP ein. Für die Studie LocoMMotion wird ein Studienprotokoll, ein SAP und zu mehreren Datenschnitten Baseline-Charakteristiken sowie eine Interim-Analyse vorgelegt. Die Auswertungen für den im Dossier dargelegten indirekten Vergleich beziehen sich auf den Datenschnitt von November 2021. Interim-Analysen sollten periodisch (z. B. jährlich) durchgeführt werden oder auf Anforderung. Laut Studienbericht ist der vorliegende Datenschnitt für informative Zwecke generiert worden. Der pU emuliert aus den Daten der Studie LocoMMotion einen Target-Trial-Arm für die Studie CARTITUDE-1. Es liegen Auswertungen nach verschiedenen Adjustierungsmethoden (unadjustiert, Propensity-Score-basierte Gewichtung für ATT- und ATE-Ansatz, Propensity Score Matching) mit einem Hauptadjustierungsset und einem Sensitivitätsadjustierungsset vor.

Es handelt sich bei dieser Art des Vergleichs um einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator.

### **Herleitung der Vergleichspopulation und der Confounder**

#### Beschreibung der Datenquelle

Es handelt sich um eine rein beobachtende prospektive Studie und es wurden Daten aus der klinischen Praxis erhoben. Die primäre Datenquelle für die elektronischen Fallberichte sind die Krankenakten. Es nahmen 63 Studienzentren aus Europa und 13 aus den USA teil. Die Behandlung erfolgte im Krankenhaus und/oder in der ambulanten klinischen Praxis. Vorgänge zur Auswahl der Studienzentren sind nicht beschrieben.

#### Auswahl der externen Vergleichspopulation

Um in die Studie LocoMMotion aufgenommen werden zu können, mussten mehrere präspezifizierte Einschlusskriterien erfüllt werden, die der klinischen Studie CARTITUDE-1 ähneln. Neben der Diagnose eines rezidivierten oder refraktären Multiplen Myeloms, mussten mindestens drei vorherige Therapielinien – darunter ein Immunmodulator, ein Proteasom-Inhibitor und ein anti-CD38-Antikörper – erfolgt sein und eine Krankheitsprogression innerhalb der letzten 6 Monate aufgetreten sein. Von insgesamt 313 gescreenten Personen wurden 248 in die Studie aufgenommen. Um dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Ciltacel zu entsprechen, wurden post hoc Personen ausgeschlossen, die keine Krankheitsprogression während oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Therapie aufweisen. Zudem wurde die Analysepopulation auf Personen eingegrenzt, welche die vom pU in Kapitel 4.2.1. des Dossiers zur Nutzenbewertung definierten Wirkstoffe erhielten (angewendete Therapieregime siehe Anhang Tabelle 22). Daraus resultiert für die vorliegende externe Vergleichspopulation eine Anzahl von N = 174.

#### Einschätzung der externen Vergleichspopulation

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden so festgelegt, dass sie hinsichtlich der Definition der Erkrankung und der Vortherapien übereinstimmen. Der Allgemeinzustand und die Eignung für CAR-T-Therapie ist nur über das Einschlusskriterium Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) in der externen Vergleichskohorte adressiert, während in der klinischen Studie mit einer Vielzahl von Ausschlusskriterien für diese Faktoren (z. B. Ausschluss

von Herzerkrankungen, Infektionen, Schlaganfall, Demenz sowie Definition von akzeptablen Werten für zahlreiche Laborparameter) selektiert wird. Klinische Laborwerte wurden in der Studie LocoMMotion zu Baseline erhoben. Es ist unklar, wieso diese nicht als Ein- oder Ausschlusskriterium für den indirekten Vergleich verwendet wurden. Es liegt für einzelne Laborwerte ein hoher Anteil an fehlenden Werten vor, andererseits wurden bestimmte Laborwerte fast vollständig erhoben (z. B. Hämoglobin, Leukozyten, Lymphozyten). Einzelne Laborwerte deuten darauf hin, dass nicht die gesamte LocoMMotion-Kohorte auf Basis der Laborwerte für eine CAR-T-Therapie bzw. Studienaufnahme geeignet gewesen wäre. Für die Umsetzung eines Target Trials hätten die Laborwerte, die zum Teil in der Studie LocoMMotion auch erhoben worden sind, als Einschlusskriterien analog zu den Einschlusskriterien der Studie CARTITUDE-1 verwendet werden müssen. Ebenfalls fallen Unterschiede in der Erhebung des ISS-Stadiums auf, der sich aus Albumin und Beta-2 Mikroglobulin zusammensetzt. Bei Studieneintritt lag das ISS-Stadium bei 124 von 248 Teilnehmenden der Studie LocoMMotion vor. Lag der Wert nicht vor, wurde dieser erst dann in die Analyse aufgenommen, wenn er im Studienverlauf vom Prüfpersonal erhoben worden ist und für die Analyse dann verfügbar war. Somit liegen innerhalb dieser Variable unterschiedliche Erhebungszeitpunkte vor und sind somit potentiell nicht vergleichbar.

Es ist weiterhin unklar, ob relevante Komorbiditäten in der LocoMMotion-Kohorte vollständig erfasst worden sind. Neben Nierenfunktion und Herzvorerkrankungen, die z. T. Ausschlusskriterium für die klinische Studie waren, wurden von Experten noch pulmonale und neurologische Komorbiditäten als wesentliche Aspekte zur Eignung einer CAR-T-Therapie genannt. Bestimmte Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) waren von der klinischen Studie ausgeschlossen.

Der pU legt im Dossier dar, dass die individuell zu beurteilende medizinische Eignung für eine CAR-T-Therapie von den Einschlusskriterien nicht zwangsläufig abgedeckt wird. Dies kann als ein Hinweis auf fehlende Positivität der LocoMMotion-Kohorte gewertet werden. Durch Confounder-Adjustierung wollte der pU diese Problemstellung lösen. Confounder-Adjustierung kann per Definition jedoch nicht für Selektionsbias und eine fehlende Positivität korrigieren.

Hinzu kommt, dass die Studie CARTITUDE-1 vor allem in den USA durchgeführt worden ist, während die Patientinnen und Patienten der Studie LocoMMotion zu 91 % aus Europa kamen.

Die S3-Leitlinie zum Multiplen Myelom [15] empfiehlt allen Patientinnen und Patienten im Rezidiv die Teilnahme an einer klinischen Studie. Nicht für den Einschluss in klinische Studien geeignete Personen können daher vermehrt in die „Real World Evidence“-Studien eingeschlossen werden. Auch dies resultiert möglicherweise in einem Selektionsbias.

Insgesamt wird die externe Kontrollstudie aufgrund von Selektionsbias als ungeeignet für einen indirekten Vergleich mit der Studie CARTITUDE-1 bewertet. Auf Basis der vorgelegten Daten kann eine Positivität der beiden Kohorten nicht als nachgewiesen angesehen werden. Dies ist ebenfalls an einer schlechten Überlappung der unadjustierten Kohorten (siehe Abbildungen 1 und 2 im Anhang) erkennbar. Im Folgenden werden weitere Limitation des indirekten Vergleichs beschrieben.

### Systematische Literaturrecherche und Auswahl von Confoundern

Der pU reicht eine systematische Literaturrecherche und dazugehörige Experteninterviews ein, um Confounder für Gesamtüberleben, Lebensqualität und Sicherheit zu ermitteln. Im Folgenden wird sich auf die Bestimmung der Confounder für das Gesamtüberleben fokussiert, da sich der Großteil der identifizierten Confounder auf das Gesamtüberleben und/oder die Sicherheit bezieht.



Die systematische Literaturrecherche schloss nicht-interventionelle Beobachtungsstudien in der Population „Rezidiviertes oder refraktäres Multiples Myelom“ ein. Es wurden systematische Reviews, Meta-Analysen und Studienpublikationen, wenn sie die Kriterien des CONSORT Statements erfüllen, eingeschlossen. Es wurde kein Suchzeitraum präspezifiziert und alle Studien seit Gründung der Datenbanken eingeschlossen. Insgesamt wurden 1.076 Volltexte gescreent, von denen 267 eingeschlossen wurden. Die meisten Publikationen trafen Aussagen zum Gesamtüberleben und zur Sicherheit und lediglich 4 trafen Aussagen zur Lebensqualität.

Wurde ein potentieller Confounder fünfmal in der systematischen Literaturrecherche genannt, so wurde er als potentiell relevant eingestuft – unabhängig von der Richtung oder Aussagekraft des Effekts. Die identifizierten Confounder wurden in halbstrukturierten Experteninterviews eingeordnet und die Expertinnen und Experten konnten weitere Confounder benennen, die von der systematischen Literaturrecherche nicht erfasst worden sind. Diese Experteninterviews haben den Fokus auf eine spezifizierte Zielpopulation gelegt, die die Eignung zur CAR-T-Therapie sowie die geforderten Vorbehandlungen und die vorherige Krankheitsprogression einschloss. Die Expertinnen und Experten wurden vom pU und nicht vom Dienstleister selber identifiziert und arbeiteten jeweils in einem Krankenhaus oder einer Arztpraxis.

Es wurden insgesamt 34 Confounder identifiziert, die gleichzeitig einen Einfluss auf den Endpunkt „Gesamtüberleben“ und die Behandlung (also Eignung für eine CAR-T-Therapie) haben. Eine genaue Auflistung findet sich in Tabelle 23 im Anhang. Auf Basis der vorgelegten Daten ist nicht erkennbar, ob eine Sortierung der Confounder nach der jeweiligen Relevanz erfolgt ist.

Der pU berücksichtigt 12 Confounder im Hauptadjustierungsset und 21 im Sensitivitätsadjustierungsset. Im Sensitivitätsadjustierungsset wurden mehrere Confounder mit einem hohen Anteil fehlender Werte eingeschlossen, bei denen multiple Imputation angewendet worden ist.

#### Einschätzung der verwendeten Confounder

Die Population zur systematischen Literaturrecherche wurde breit definiert und ist durch die Experteninterviews enger gefasst worden, sodass diese dem Anwendungsgebiet entspricht. Es fehlt eine Sortierung und Einordnung der Confounder nach ihrer Bedeutung durch die Expertinnen und Experten. Der systematische Literaturreview nennt ebenfalls, ob ein statistisch signifikanter Effekt innerhalb der Studien vorliegt und in welche Richtungen. Es fällt auf, dass für einige Confounder die Effektrichtungen in den verschiedenen Publikationen nicht eindeutig sind. Der Ausschluss von klinischen Studien aus der Recherche für die Erstellung eines Target-Trial-Arms, der möglichst eine Strukturgleichheit einer klinischen Studie sicherstellen soll, wird als Limitation angesehen. Insgesamt ist das Vorgehen zur Identifizierung und anschließenden Diskussion und Einordnung durch Expertinnen und Experten sachgerecht.

#### **Umsetzung der Target-Trial-Emulierung und Confounder-Adjustierung**

Zum Vergleich der Studiencharakteristika und zur Confounder-Adjustierung wurde in der Studie CARTITUDE-1 der Baseline-Wert als Wert direkt vor der CAR-T-Infusion definiert. Zusätzlich wurden in der Studie CARTITUDE-1 Werte zum Studieneinschluss erhoben, die zum Teil von den Baseline-Werten abweichen. In der Studie LocoMMotion wurden dagegen ausgewählte Baseline-Charakteristiken (Plasmazellen im Knochenmark, Präsenz von EMD, Anzahl von Knochenmarkläsionen und Zytogenetik) innerhalb von 100 Tagen vor Initiierung einer Behandlung erhoben. Auf Basis der vorgelegten Daten kann nicht ausgeschlossen werden, dass die verwendeten Baseline-Werte der Studie CARTITUDE-1 und der LocoMMotion-Kohorte zu jeweils unterschiedlichen Zeitpunkten im Erkrankungs- bzw. Behandlungsverlauf erhoben worden sind.

Insbesondere beim Confounder „Extramedulläre Erkrankung“ (EMD) zeigen sich Unterschiede zwischen Studieneinschluss und Baseline in der klinischen Kohorte. Hinzu kommt, dass die

Erhebung nur bei 55 % der Teilnehmenden (von N = 248 der Ursprungspopulation) der Studie LocoMMotion durchgeführt wurde. Die fehlenden Werte wurden alle der Kategorie „EMD = Nein“ zugeordnet. Es ist unklar, ob durch die hohe Anzahl der Personen ohne Erhebung die Anzahl an Personen mit extramedullären Erkrankungen in der LocoMMotion-Kohorte korrekt gemessen worden ist und ob der Vergleich der vorgelegten Werte überhaupt sinnvoll interpretierbar ist. Neben der medizinischen Rationale könnten auch weitere Faktoren zum Fehlen der Daten (z. B. Erhebung der Daten in der Regelversorgung) beitragen.

Bei den Confoundern „Zytogenetisches Risiko“ und „Plasmazellen im Knochenmark“ im Sensitivitätsadjustierungsset wurde aufgrund der hohen fehlenden Werte eine multiple Imputation mit 20 Iterationen angewendet. Der pU legt nicht dar, ob die Annahme „Missing at Random“ als Voraussetzung des Imputationsverfahren erfüllt ist. Bedenken ergeben sich aus der Tatsache, dass die Durchführung der Erhebungen im Ermessen des Prüfpersonals ist sowie durch weitere Faktoren beeinflussbar ist. Bei der klinischen Kohorte wurde die Zytogenetik vor der Durchführung der konditionierenden Chemotherapie erhoben. Auf Basis der vorliegenden Daten ist unklar, ob die identische Definition von „Hohes Risiko“ beim Vergleich der beiden Kohorten verwendet wird.

Die unterschiedliche Erhebung von Baseline-Charakteristiken mit z. T. einem hohen Anteil an fehlenden Werten, unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten, unterschiedlichen Messmethoden und Unterschieden in der Routineversorgung deuten darauf hin, dass durch eine Adjustierung für diese Variablen keine Strukturgleichheit zwischen der klinischen Kohorte und der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie hergestellt werden konnte.

Es werden zahlreiche Laborparameter im Sensitivitätsadjustierungsset verwendet, die in einer kategoriellen Skala in das statistische Propensity-Score-Modell eingingen. Auf Basis der vorgelegten Daten können durch die Verwendung von Einschlusskriterien bei Laborparametern in der Studie CARTITUDE-1 strukturelle Unterschiede zwischen den beiden Kohorten nicht ausgeschlossen werden.

Der pU reicht mehrere Adjustierungsansätze ein, um eine externe Vergleichspopulation aus der LocoMMotion-Kohorte herzuleiten. In der Hauptanalyse wird eine „Average Treatment Effect on Treated(ATT)“-Population dargestellt. Mittels Inverse Probability Weighting (IPW) werden Personen der LocoMMotion-Kohorte gewichtet, um Strukturgleichheit mit dem Kontrollarm herzustellen. Es ist unklar, ob der ATT-Ansatz für den Rahmen einer Nutzenbewertung geeignet ist. Dieser gewichtet die herangezogene Vergleichspopulation der LocoMMotion-Kohorte so, als ob diese für eine CAR-T-Therapie geeignet gewesen wäre. Der geschätzte Effekt bezieht sich auf die Personen, die tatsächlich eine CAR-T-Therapie erhalten haben und nicht auf alle Personen, die dafür geeignet gewesen wären (Zielpopulation). Es muss beachtet werden, dass die Personen in der Studie CARTITUDE-1 streng selektiert worden sind und die LocoMMotion-Kohorte die Population aus dem Versorgungsalltag widerspiegelt.

Die verwendeten Confounder des pU sollten laut Unterlagen ebenfalls auch die Eignung zur CAR-T-Therapie darstellen. Die Verwendung von (in diesem Fall) extremen Gewichten führt dazu, dass Patientinnen und Patienten mit z. T. so geringen Gewichten in die Analyse eingehen, dass diese von der Analyse im Endeffekt ausgeschlossen werden. Dies führt auch unter Bezugnahme der genannten Limitationen dazu, dass der berechnete Effektschätzer auf Basis eines ATT-Schätzers für Aussagen zur Wirksamkeit nicht sinnvoll interpretierbar ist. Dieser bezieht sich nicht mehr auf die gesamte LocoMMotion-Kohorte, sondern auf eine konstruierte Population, die durch die Verwendung von extremen Gewichten nicht klar beschreibbar ist und ausschließlich den durchschnittlichen Behandlungseffekt unter den Behandelten beschreibt.

Die Verteilung der Propensity Scores beim naiven Vergleich im Hauptadjustierungsset und im Sensitivitätsadjustierungsset deuten darauf hin, dass die Intervention in unterschiedlichen Populationen angewendet wird (siehe Abbildungen 1 und 2 im Anhang). Die durchgeführten Analysen führen zum Ausschluss einer signifikanten Anzahl der Personen aus der jeweiligen Studienpopulationen oder zur Wahl von extremen Gewichten, sodass diese Effektschätzer und die dazugehörigen Konfidenzintervalle auf Basis der vorgelegten Daten und durchgeführten Analysen nicht sinnvoll für die Nutzenbewertung interpretierbar sind. Das durchgeführte exakte Propensity Score Matching führt zu einem Fallzahlverlust von mehr als 50 % der Personen in der Interventionsgruppe im Hauptadjustierungsset.

### **2.6.1 Zusammenfassende Bewertung der Methodik des indirekten Vergleichs**

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion weichen voneinander ab. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie LocoMMotion bilden nicht die medizinische Eignung und Auswahlmechanismen für eine CAR-T-Therapie ab. Auf Basis der vorgelegten Daten wäre es nicht möglich, dass jede teilnehmende Person der LocoMMotion-Kohorte in die Studie CARTITUDE-1 hätte aufgenommen werden können (z. B. Komorbiditäten) und somit liegt ein Selektionsbias vor. Zudem kann nicht von einer Positivität der beiden Studienpopulation ausgegangen werden.

Außerdem liegt eine hohe Anzahl von fehlenden Werten bei einigen wichtigen Baseline-Charakteristika und Confoundern in der LocoMMotion-Kohorte vor. Auch weichen die Erhebungszeitpunkte der Baseline-Charakteristika und Confounder z. T. voneinander ab. Eine ausreichende Strukturgleichheit der beiden Kohorten kann auf Basis der vorgelegten Daten nicht erreicht werden.

Die Verteilung der Propensity Scores beim naiven Vergleich ohne eine Propensity-Score-Adjustierung im Hauptadjustierungsset und im Sensitivitätsadjustierungsset verdeutlichen, dass die Intervention in unterschiedlichen Populationen angewendet wird. Die durchgeführten Analysen führen zum Ausschluss einer signifikanten Anzahl von Personen aus der jeweiligen Studienpopulation oder zur Wahl von extremen Gewichten, sodass diese Effektschätzer und die dazugehörigen Konfidenzintervalle auf Basis der vorgelegten Daten und durchgeführten Analysen nicht sinnvoll für die Nutzenbewertung interpretierbar sind.

Die Berücksichtigung aller relevanten Confounder als Adjustierungsvariablen ist bei der Durchführung eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator notwendig, um die notwendige Strukturgleichheit zu erreichen. Es wurden insgesamt 12 Confounder für die Hauptanalyse und 21 für die Sensitivitätsanalyse identifiziert. Durch die fehlende Einordnung nach ihrer Bedeutung kann nicht abschließend beurteilt werden, ob alle relevanten Confounder im Hauptadjustierungsset eingeschlossen sind. Jedoch kann selbst eine umfassende Confounder-Adjustierung nicht eine fehlende Positivität und einen Selektionsbias korrigieren.

Insgesamt führen die auf Basis der vorliegenden Daten nicht gegebene Strukturgleichheit und Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der Studie CARTITUDE-1 und der Vergleichsstudie LocoMMotion sowie eine nicht dargelegte Positivität dazu, dass der indirekte Vergleich nicht zur Nutzenbewertung herangezogen wird.

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In der Studie CARTITUDE-1 haben bis auf eine alle Personen die Ciltacel-Infusion in der zulassungskonformen Dosierung erhalten. Allgemeine Angaben zur Studie CARTITUDE-1 können Tabelle 7 entnommen werden. In den folgenden Tabellen wird nur noch die kombinierte Population aus Phase-Ib- und Phase-II-Studienpopulation dargestellt.

Tabelle 7: Allgemeine Angaben; Studie CARTITUDE-1 (Datenschnitt: 21.01.2022)

Studie CARTITUDE-1 Allgemeine Angaben	Phase Ib	Phase II	Phase Ib und Phase II
FAS <sup>1)</sup> , n (%)	35	91	126
FAS (zulassungskonform), ITT-Population <sup>1)</sup> , n (%)	k. A.	k. A.	124
ITT-Population (USA-Kohorte), n (%)	35	78	113
ITT-Population (Japan-Kohorte), n (%)	-	13	13
All-Treated-Population (USA-Kohorte) <sup>1)</sup> , n (%)	29	68	97
mITT-Population (USA-Kohorte), n (%)	29	68	97
mITT-Population (Japan-Kohorte), n (%)	-	8	8
Personen mit Leukapherese, n (%)	35	91	126
Personen mit Brückentherapie, n (%)	-	-	82 <sup>2)</sup>
Personen mit LDC, n (%)	30	80	110
Personen mit LDC, aber ohne Ciltacel-Infusion, n (%)	1	3	4
<i>Primärer Grund für Therapieabbruch zwischen Leukapherese bis LDC, n (%)</i>			
Unerwünschtes Ereignis	0	1	1
Progression der Erkrankung	0	4	4
Rücknahme der Einverständniserklärung	1	2	3
Tod	4	4	8
Mediane Zeit von Leukapherese bis Ciltacel-Infusion (Tage) (min; max)	44 (42; 120)	47 (41; 167)	47 <sup>3)</sup> (41; 167)
Mediane Beobachtungsdauer ab Screening (Monate)	28,55		
Mediane Beobachtungsdauer ab Ciltacel-Infusion (Monate) <sup>4)</sup> (min; max) <sup>4)</sup>	32,66 (3,3; 40,4)	26,68 (1,5; 30,2)	27,70 (1,5; 40,4)

<sup>1)</sup> Definition, siehe Kapitel 2.4.

<sup>2)</sup> Es findet sich eine Angabe für die Phase-Ib- und Phase-II-Kohorte zusammen (n = 73) und eine für die Japan-Kohorte (n = 9).

<sup>3)</sup> Zeit bis zur Infusion für die USA-Kohorte dargestellt.

<sup>4)</sup> Darstellung bezieht sich auf die All-Treated-Population der USA-Kohorte ab Zeitpunkt der Ciltacel-Infusion. Eine Darstellung für die ITT-Population konnte nicht identifiziert werden.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene Autoleucel; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; mITT: modified Intention-to-Treat.

In Tabelle 8 ist die Charakterisierung der Studienpopulation dargestellt. Für die Dossierunterlagen hat der pU 2 Personen ohne ausreichende Krankheitsprogression rausgerechnet; in den Studienunterlagen waren diese Personen noch enthalten. Diese können somit in bestimmten Variablen in Tabelle 8 enthalten sein.

*Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie CARTITUDE-1, ITT-Population  
(Datenschnitt: 21.01.2022)*

<b>Studie CARTITUDE-1 Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>ITT-Population N = 124</b>
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD)	61,65 (9,00)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> < 65 65–75 > 75	78 (62,9) 37 (29,8) 9 (7,3)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	71 (57,3) 53 (42,7)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> kaukasisch/weiß andere keine Angabe	82 (66,1) 32 (25,8) 10 (8,1)
<i>ECOG-PS bei Screening, n (%)</i> 0 1	64 (51,6) 60 (48,4)
<i>ECOG-PS vor Ciltacel-Infusion<sup>1)</sup>, n (%)</i> 0 1 2	n = 106 46 (43,4) 55 (51,9) 5 (4,7)
<i>ISS-Stadium bei Studieneinschluss, n (%)</i> I II III Fehlend	n = 113 32 (28,3) 21 (18,6) 5 (4,4) 58 (51,3)
<i>ISS-Stadium vor Ciltacel-Infusion<sup>1)</sup>, n (%)</i> I II III Fehlend	66 (53,2) 35 (28,2) 15 (12,1) 8 (6,5)
<i>Myelom-Typ, n (%)</i> Immunglobulin G (IgG) Immunglobulin A (IgA) Leichtketten Andere	75 (60,5) 13 (10,5) 25 (20,2) 11 (8,9)
<i>Zytogenetisches Risiko, n (%)</i> Hohes Risiko Standardrisiko Unbekannt	32 (25,8) 74 (59,7) 18 (14,5)

<b>Studie CARTITUTE-1 Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>ITT-Population N = 124</b>
<i>Anteil Plasmazellen im Knochenmark vor Ciltacel-Infusion<sup>1)</sup> (Prozent), n (%)</i>	
≤ 30	65 (52,4)
>30 bis < 60	18 (14,5)
≥ 60	29 (23,4)
Unbekannt	12 (9,7)
<i>Anzahl Knochenläsionen zu Studieneinschluss, n (%)</i>	n = 89
Keine	28 (31,5)
1–3	15 (16,9)
4–10	10 (11,2)
Mehr als 10	36 (40,4)
<i>Anzahl Knochenläsionen vor Ciltacel-Infusion<sup>1)</sup>, n (%)</i>	
Keine	36 (29,0)
1–3	26 (21,0)
4–10	17 (13,7)
Mehr als 10	42 (33,9)
Unbekannt	3 (2,4)
<i>Extramedulläre Erkrankung zu Studieneinschluss, n (%)</i>	n = 113
Nein	112 (99,1)
Ja	1 (0,9)
<i>Extramedulläre Erkrankung vor Ciltacel-Infusion<sup>1)</sup>, n (%)</i>	
Nein	109 (87,9)
Ja	15 (12,1)
<i>Typ der messbaren Erkrankung, n (%)</i>	
Nur Serum	59 (47,6)
Serum und Urin	8 (6,5)
Nur Urin	17 (13,7)
Freie Leichtketten	39 (31,5)
Unbekannt	1 (0,8)
<i>Veränderung der Tumorlast in der Zeit zwischen Screening bis zur Infusion, n (%)</i>	n = 106
Vergrößert	64 (60,4)
Vergrößerung um ≥ 25 %	45 (42,5)
Keine Veränderung	4 (3,8)
Verringerung	36 (34,0)
Verringerung um ≥ 50 %	16 (15,0)
Nicht ermittelbar	2 (1,9)
<i>Erhalt einer Brückentherapie, n (%)</i>	
Ja	82 (66,0)
Nein	42 (34,0)
<i>Veränderung der Tumorlast in der Zeit zwischen Screening bis zur Infusion unter Berücksichtigung einer Brückentherapie, n (%)</i>	
Vergrößerung	82 (66,0)
Vergrößerung ≥ 25 %	43 (34,7)
Keine Veränderung	30 (24,2)
Verringerung	2 (1,6)
Verringerung um ≥ 50 %	35 (28,2)
Nicht ermittelbar	16 (12,9)
	2 (1,6)

<b>Studie CARTITUTE-1 Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>ITT-Population N = 124</b>
<i>Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), n (%)</i> < 60 60–90 > 90	23 (18,5) 44 (35,5) 57 (46,0)
<i>Albumin (g/dl), n (%)</i> < 3,5 ≥ 3,5 Mittelwert (SD)	31 (25,0) 93 (75,0) 3,73 (0,53)
<i>Beta-2-Mikroglobulin (mg/l), n (%)</i> < 3,5 3,5–5,5 > 5,5 Unbekannt	16 (12,9) 9 (7,3) 2 (1,6) 97 (78,2)
<i>Lactatdehydrogenase (U/l), n (%)</i> < 280 ≥ 280 Mittelwert (SD)	100 (80,6) 24 (19,4) 251,28 (159,69)
<i>Hämoglobin (g/dl), n (%)</i> < 12 ≥ 12 Mittelwert (SD)	91 (73,4) 33 (26,6) 108,27 (16,62)
<i>Thrombozyten (μl), n (%)</i> < 150.000 > 150.000 Mittelwert (SD)	53 (42,7) 71 (57,3) 169,45 (74,21)
<i>Leukozyten (nl), n (%)</i> < 4 ≥ 4 Mittelwert (SD)	49 (39,5) 75 (60,5) 4,56 (1,80)
<i>AST (U/l)</i> Mittelwert (SD)	24,20 (12,42)
<i>ALT (U/l)</i> Mittelwert (SD)	21,29 (22,41)
<i>Herzvorkrankung, n (%)</i> Ja Nein	28 (22,6) 96 (77,4)
<i>Kalzium (mmol/l), n (%)</i> < 2,6 ≥ 2,6 Mittelwert (SD)	110 (88,7) 14 (11,3) 2,39 (0,16)
<i>C-reaktives Protein (mg/l)</i> Mittelwert (SD)	13,43 (30,92)
<i>Zeit seit Diagnose (Jahre)</i> Median (min; max)	5,7 (1; 18,2)

<b>Studie CARTITUDE-1 Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>ITT-Population N = 124</b>
<i>Anzahl vorheriger Therapielinien, n (%)</i>	
3	22 (17,7)
4	18 (14,5)
5	26 (21,0)
≥ 6	58 (46,8)
<i>Vorherige autologe Stammzelltransplantation, n (%)</i>	
Ja	108 (87,1)
Nein	16 (12,9)
<i>Vorherige allogene Stammzelltransplantation, n (%)</i>	
Ja	11 (8,9)
Nein	113 (91,1)
<i>Zeit seit autologer Stammzelltransplantation (Monate), n (%)</i>	
Median (min; max)	58,6 (8,2; 200)
<i>Durchschnittliche mediane Dauer der vorherigen Therapielinie (Monate), n (%)</i>	
< 8	31 (25,0)
8–12	32 (25,8)
12–18	30 (24,2)
> 18	31 (25,0)
Median (min; max)	12 (2,3; 33,7)
<i>Tiefe des Ansprechens auf die vorherige Therapie, n (%)</i>	
< PR	80 (64,5)
PR/VGPR	32 (25,8)
≥ CR	5 (4,0)
Unbekannt	7 (5,6)
<i>Refraktäritätsstatus, n (%)</i>	
< 3-fach	26 (21,0)
4-fach	42 (33,9)
≥ 5-fach	56 (45,1)

<sup>1)</sup> Laut SAP ist die Erhebung kurz vor Ciltacel-Infusion als Baseline-Wert definiert.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; Ciltacel: Ciltacabtagene Autoleucel; CR: Komplettes Ansprechen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; ISS: International Staging System; ITT: Intention-to-Treat; PR: Partielles Ansprechen; SD: Standardabweichung; SAP: Statistischer Analyseplan; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen.

## Folgetherapien

In der folgenden Tabelle ist dargestellt, welche Folgetherapien (mehr als 5 %) in der Studie CARTITUDE-1 initiiert worden sind. Außerdem wurde gelistet, ob eine Radiotherapie oder autologe/allogene Stammzelltransplantation nachfolgend durchgeführt worden ist. Zum vorliegenden Datenschnitt vom 16.08.2021 der Japan-Kohorte wurde keine Folgetherapie initiiert. Deshalb wird die All-Treated-Population der USA-Kohorte dargestellt.



Tabelle 9: Folgetherapien; Studie CARTITUDE-1, All-Treated-Population (Datenschnitt: 21.01.2022)

Studie CARTITUDE-1 Folgetherapien	All-Treated-Population N = 97 <sup>1)</sup> n (%)
Erhalt einer Folgetherapie	24 (24,7)
<i>Art der Folgetherapie</i>	
Dexamethason	20 (20,6)
Selinexor	11 (11,3)
Carfilzomib	9 (9,3)
Bortezomib	7 (7,2)
Belantamab Mafodotin	10 (10,3)
Daratumumab	7 (7,2)
Cyclophosphamid	13 (13,4)
Cisplatin	8 (8,2)
Etoposid	8 (8,2)
Pomalidomid	5 (5,2)
<i>Erhalt einer</i>	
Radiotherapie	4 (4,1)
autologen Stammzelltransplantation	4 (4,1)
allogenen Stammzelltransplantation	0

<sup>1)</sup> In der Japan-Kohorte wurde zum vorliegenden Datenschnitt der Japan-Kohorte vom 16.08.2021 keine subse-  
quente Myelom-Therapie initiiert.

### 3.2 Mortalität

In Tabelle 10 ist das Gesamtüberleben in der Studie CARTITUDE-1 dargestellt. In der USA-Kohorte verstarben nach Ciltacel-Infusion 30 Personen. Insgesamt 9 Personen verstarben in der Wartezeit zwischen Leukapherese und Infusion.

Tabelle 10: Gesamtüberleben; Studie CARTITUDE-1, ITT-Population (Datenschnitt: 21.02.2022)

Studie CARTITUDE-1 Gesamtüberleben	ITT-Population N = 124
Tod jeglicher Ursache, n (%)	39 (31,5)
Zensurierungen, n (%) <sup>1)2)</sup>	83 (66,9)
<i>Beobachtungszeit (Monate)<sup>3)</sup></i>	
Median	28,55
<i>Gesamtüberleben zu Monat 12 (Prozent)</i>	
KM-Schätzer [95%-KI]	82,86 [74,69; 88,6]
<i>Gesamtüberleben zu Monat 24 (Prozent)</i>	
KM-Schätzer [95%-KI]	73,9 [64,83; 81,0]
KM-Median (Monate) [95%-KI]	n. e. [31,47; n. e.]

<sup>1)</sup> Über 4 Personen aus der Japan-Kohorte, die keine Ciltacel-Infusion erhalten haben, liegen keine Informationen vor.

<sup>2)</sup> Es liegen keine Informationen über die Definition des Zensierungsereignisses vor.

<sup>3)</sup> Geschätzt anhand reverser KM-Methode.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene Autoleucel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n. e.: nicht erreicht.

### 3.3 Morbidität

Im Folgenden werden die Endpunkte „EQ-5D-VAS“ und „Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30“ dargestellt. Die Erhebung zu Tag 100 nach Infusion erfüllt die Rücklaufquote von mindestens 70 %. Die Rücklaufquoten sind im weiteren Studienverlauf zu gering, sodass keine Responderanalysen dargestellt werden.

Die Ergebnisse zum primären Endpunkt „Gesamtansprechrare“ finden sich ergänzend im Anhang.

#### EQ-5D-VAS

Es werden die Ergebnisse der Erhebung zu Screening und zu Tag 100 nach Infusion dargestellt.

*Tabelle 11: Veränderung der EQ-5D-VAS; Studie CARTITUDE-1, PRO-Population  
(Datenschnitt: 21.01.2022)*

<b>Studie CARTITUDE-1 EQ-5D-VAS<sup>1)</sup></b>	<b>PRO-Population<sup>2)</sup> N = 90</b>
<b>Rücklauf</b>	<i>n (%)</i>
Screening	81 (90,0)
Tag 100 nach Infusion	65 (72,2)
<b>Veränderung EQ-5D-VAS<sup>2)</sup></b>	<i>Mittelwert (SD)</i>
Screening	69,65 (20,0)
Tag 100 nach Infusion	73,02 (18,4)

<sup>1)</sup> Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.

<sup>2)</sup> Personen im Phase-II-Part der Studie, bei denen die Morbidität anhand von Fragebögen erhoben worden ist.

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

#### Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30

*Tabelle 12: Veränderung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30; Studie CARTITUDE-1,  
PRO-Population (Datenschnitt: 21.01.2022)*

<b>Studie CARTITUDE-1 EORTC QLQ-C30<sup>1)</sup></b>	<b>PRO-Population<sup>2)</sup> N = 90</b>
<b>Rücklauf</b>	<i>n (%)</i>
Screening	83 (92,0)
Tag 100 nach Infusion	63 (70,0)
<b>Veränderung Symptomskalen des EORTC QLQ-C30</b>	<i>Mittelwert (SD)</i>
<i>Fatigue</i>	
Screening	38,29 (26,4)
Tag 100 nach Infusion	35,1 (23,1)
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	
Screening	6,43 (11,6)
Tag 100 nach Infusion	6,35 (13,2)
<i>Schmerz</i>	
Screening	35,34 (31,6)
Tag 100 nach Infusion	24,87 (26,7)

<b>Studie CARTITUDE-1 EORTC QLQ-C30<sup>1)</sup></b>	<b>PRO-Population<sup>2)</sup> N = 90</b>
<i>Dyspnoe</i> Screening Tag 100 nach Infusion	17,67 (23,5) 15,59 (23,9)
<i>Insomnie</i> Screening Tag 100 nach Infusion	26,1 (28,5) 25,4 (28,5)
<i>Appetitlosigkeit</i> Screening Tag 100 nach Infusion	16,87 (25,7) 19,04 (25,9)
<i>Obstipation</i> Screening Tag 100 nach Infusion	13,24 (20,1) 6,3 (13,2)
<i>Diarrhö</i> Screening Tag 100 nach Infusion	17,1 (24,87) 18,97 (28,2)

<sup>1)</sup> Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer schwereren Krankheitssymptomatik

<sup>2)</sup> Personen im Phase-II-Part der Studie, bei denen die Lebensqualität anhand von Fragebögen erhoben worden ist.

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

### 3.4 Lebensqualität

Im Folgenden wird der Endpunkt „Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30“ dargestellt. Die Erhebung zu Tag 100 nach Infusion erfüllt die Rücklaufquote von mindestens 70 %. Die Rücklaufquoten sind im weiteren Studienverlauf zu gering, sodass keine Responderanalysen dargestellt werden.

#### Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30

In Tabelle 13 wird die Mittelwertveränderung zwischen Screening und Tag 100 nach Infusion in der PRO-Population dargestellt.

*Tabelle 13: Veränderung der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30; Studie CARTITUDE-1, PRO-Population (Datenschnitt: 21.01.2022)*

<b>Studie CARTITUDE-1 EORTC QLQ-C30<sup>1)</sup></b>	<b>PRO-Population<sup>2)</sup> N = 90</b>
<b>Rücklauf</b>	<i>n (%)</i>
Screening Tag 100 nach Infusion	83 (92,0) 65 (72,0)
<b>Veränderung Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30</b>	<i>Mittelwert (SD)</i>
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i> Screening Tag 100 nach Infusion	62,1 (21,9) 65,5 (20,5)
<i>Physische Funktion</i> Screening Tag 100 nach Infusion	77,8 (22,84) 77,7 (21,09)

<b>Studie CARTITUDE-1 EORTC QLQ-C30<sup>1)</sup></b>	<b>PRO-Population<sup>2)</sup> N = 90</b>
<i>Rollenfunktion</i> Screening Tag 100 nach Infusion	72,9 (29,76) 72 (26,24)
<i>Soziale Funktion</i> Screening Tag 100 nach Infusion	75,8 (27,5) 77,18 (25,44)
<i>Kognitive Funktion</i> Screening Tag 100 nach Infusion	82,3 (19,55) 83,6 (19,8)
<i>Emotionale Funktion</i> Screening Tag 100 nach Infusion	81,1 (16,25) 88 (14,95)

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

<sup>2)</sup> Personen im Phase-II-Part der Studie, bei denen die Lebensqualität anhand von Fragebögen erhoben worden ist.

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

### 3.5 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit beziehen sich auf die ITT-Population. Der Fokus der Erhebung lag auf den ersten 100 Tagen nach der Ciltacel-Infusion. Es liegen keine Auswertungen vor, die nach Studienphasen unterteilen, außer eine Darstellung von UE CTCAE-Grad  $\geq 3$ , die in der Nachbehandlungsphase (ab Tag 100 nach Infusion) aufgetreten sind. Da sich die Erhebung ab Tag 100 nach Infusion von der im Zeitraum bis Tag 100 unterscheidet, kann eine Untererfassung von UE nicht ausgeschlossen werden. Deshalb werden die Ergebnisse ab Tag 100 nach Infusion in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

*Tabelle 14: Zusammenfassung der UE; Studie CARTITUDE-1, ITT-Population*

<b>Studie CARTITUDE-1 Zusammenfassung der UE Personen mit mindestens einem...</b>	<b>ITT-Population N = 124 n (%)</b>
UE	123 (99,2)
UE CTCAE-Grad $\geq 3$	118 (95,2)
SUE	78 (62,9)

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-to-Treat; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

## Unerwünschte Ereignisse

In der nachfolgenden Tabelle werden UE jeglichen Schweregrads ab einer Inzidenz von  $\geq 10\%$  sowie UE mit einem Schweregrad  $\geq 3$  und einer Inzidenz  $\geq 5\%$  dargestellt. Die Darstellungen beziehen sich auf die ITT-Population. Die Darstellung bezieht sich auf die Zeit ab Studieneinschluss bis Tag 100 nach Infusion.

Tabelle 15: UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  sowie UE mit einem Schweregrad  $\geq 3$  und einer Inzidenz von  $\geq 5\%$ ; Studie CARTITUDE-1, ITT-Population (Datenschnitt: 21.01.2022)

Studie CARTITUDE-1 UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	ITT-Population N = 124	
	UE gesamt n (%)	UE $\geq$ Grad 3 n (%)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems<sup>1)</sup></b>	<b>116 (93,5)</b>	<b>116 (93,5)</b>
Anämie	98 (79,0)	87 (70,2)
Febrile Neutropenie	19 (15,3)	18 (14,5)
Hypofibrinogenämie	14 (11,3)	-
Leukopenie	69 (55,6)	67 (54,0)
Lymphopenie	63 (50,8)	63 (50,8)
Neutropenie	109 (87,9)	108 (87,1)
Thrombozytopenie	92 (74,2)	74 (59,7)
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>38 (30,6)</b>	<b>8 (6,5)</b>
Sinus-Tachykardie	18 (14,5)	-
<b>Augenerkrankung</b>	<b>16 (12,9)</b>	-
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>92 (74,2)</b>	<b>9 (7,3)</b>
Nausea	58 (46,8)	-
Diarrhö	40 (32,3)	-
Obstipation	34 (27,4)	-
Abdominalschmerz	14 (11,3)	-
Erbrechen	30 (24,2)	-
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>88 (71,0)</b>	<b>11 (8,9)</b>
Pyrexie	31 (25,0)	-
Schüttelfrost	23 (18,5)	-
Fatigue	50 (40,3)	9 (7,3)
Peripheres Ödem	29 (23,4)	-
<b>Erkrankungen des Immunsystems<sup>1)</sup></b>	<b>100 (80,6)</b>	-
Zytokin-Freisetzungssyndrom <sup>1)2)</sup>	100 (80,6)	-
<b>Infektionen und Infestationen<sup>1)</sup></b>	<b>66 (53,2)</b>	<b>30 (24,2)</b>
Pneumonie	14 (11,3)	12 (9,7)
Infektion der oberen Atemwege	16 (12,9)	-
Sepsis	-	9 (7,3)
<b>Verletzungen, Vergiftungen und verfahrenstechnische Komplikationen</b>	<b>25 (20,2)</b>	-

<b>Studie CARTITUDE-1</b> <b>UE mit Inzidenz ≥ 10 %</b> <b>MedDRA-Systemorganklasse</b> <i>Preferred Term</i>	<b>ITT-Population</b> <b>N = 124</b>	
	<b>UE gesamt</b> <i>n (%)</i>	<b>UE ≥ Grad 3</b> <i>n (%)</i>
<b>Untersuchungen</b>	<b>67 (54)</b>	<b>22 (17,7)</b>
Alanin-Aminotransferase erhöht	28 (22,6)	-
Aspartat-Aminotransferase erhöht	35 (28,2)	10 (8,1)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	15 (12,1)	-
Lactatdehydrogenase im Blut erhöht	14 (11,3)	-
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	15 (12,1)	7 (5,6)
International Normalized Ratio erhöht	14 (11,3)	-
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>88 (71,0)</b>	<b>29 (23,4)</b>
Hypophosphatämie	35 (28,2)	9 (7,3)
Hypokaliämie	33 (26,6)	-
Hypomagnesiämie	24 (19,4)	-
Verminderter Appetit	38 (30,6)	-
Hyperglykämie	13 (10,5)	-
Hypalbuminämie	37 (29,8)	-
Hypokalzämie	41 (33,1)	-
Hyponatriämie	28 (22,6)	7 (5,6)
<b>Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes</b>	<b>72 (58,1)</b>	<b>11 (8,9)</b>
Arthralgie	22 (17,7)	-
Rückenschmerzen	17 (13,7)	-
Schmerz in einer Extremität	19 (15,3)	-
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>70 (56,5)</b>	<b>12 (9,7)</b>
Kopfschmerz	28 (22,6)	-
Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom	16 (12,9)	-
Schwindel	20 (16,1)	-
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>34 (27,4)</b>	-
Schlaflosigkeit	17 (13,7)	-
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>26 (21,0)</b>	<b>7 (5,6)</b>
Akute Nierenschädigung	-	7 (5,6)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	<b>79 (63,7)</b>	<b>11 (8,9)</b>
Nasenverstopfung	18 (14,5)	-
Husten	41 (33,1)	-
Atemnot	20 (16,1)	-
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>30 (24,2)</b>	-
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>47 (37,9)</b>	<b>13 (10,5)</b>
Hypotonie	21 (16,9)	-
Hypertonie	24 (19,4)	9 (7,3)

<sup>1)</sup> UE von besonderem Interesse in der Studie CARTITUDE-1.

<sup>2)</sup> Klassifizierung nach Lee et al. 2019 [14].

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE wurden über den gesamten Studienzeitraum vollumfänglich erfasst; diese sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: SUE, die bei  $\geq 5\%$  der Personen aufgetreten sind; Studie CARTITUDE-1, ITT-Population (Datenschnitt: 21.01.2022)

Studie CARTITUDE-1 SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	ITT-Population N = 124 n (%)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems<sup>1)</sup></b>	<b>12 (9,7)</b>
Febrile Neutropenie	7 (5,6)
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>8 (6,5)</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>8 (6,5)</b>
Erkrankungen des Immunsystems	21 (16,9)
Zytokin-Freisetzungssyndrom <sup>1)2)</sup>	21 (16,9)
<b>Infektionen und Infestationen<sup>1)</sup></b>	<b>34 (27,4)</b>
Pneumonie	9 (7,3)
Sepsis	7 (5,6)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>17 (13,7)</b>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	<b>13 (10,5)</b>

<sup>1)</sup> UE von besonderem Interesse in der Studie CARTITUDE-1.

<sup>2)</sup> Klassifizierung nach Lee et al. 2019 [14].

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

In der nachfolgenden Tabelle sind die UE von besonderem Interesse zusammengefasst.

*Tabelle 17: UE von besonderem Interesse; Studie CARTITUDE-1, ITT-Population  
(Datenschnitt: 21.01.2022)*

Studie CARTITUDE-1 UE von besonderem Interesse <i>Preferred Terms</i>	ITT-Population N = 124	
	UESI gesamt n (%)	UESI ≥ Grad 3 n (%)
<b>UE mit identifiziertem Risiko</b>		
Zytokin-Freisetzungssyndrom <sup>1)</sup>	100 (80,6)	5 (4,0)
Neurotoxizität <sup>1)</sup>	78 (62,9)	16 (12,9)
Zytopenie	116 (93,5)	116 (93,5)
Infektionen	66 (53,2)	30 (24,2)
Hypogammaglobulinämie	10 (8,1)	0
<b>UE mit potentielltem Risiko</b>		
Sekundäre Malignitäten	15 (12,1)	-
Replication-Competent Lentivirus <sup>2)</sup>	0	0
Tumorlyse-Syndrom	2 (1,6)	2 (1,6)
Graft-versus-Host-Disease	-	-

<sup>1)</sup> Klassifizierung nach Lee et al. 2019 [14].

<sup>2)</sup> Angabe bezieht sich auf die All-Treated-Population aus dem EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; ITT: Intention-to-Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE(SI): Unerwünschtes Ereignis (von besonderem Interesse).



## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Ciltacabtagene Autoleucel

Ciltacabtagene Autoleucel (CARVYKTI®) ist laut Fachinformation zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Gemäß Fachinformation beträgt die Zieldosierung  $0,75 \times 10^6$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht. Eine Brückentherapie ist laut Fachinformation nach Einschätzung des Verordners vorgesehen, um die Tumorlast zu stabilisieren oder zu verringern.

Die Studienpopulation entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet. Es wurden 2 Personen aus den Auswertungen entfernt, die keine ausreichende Krankheitsprogression aufwiesen. Zum vorliegenden relevanten Datenschnitt vom 21.01.2022 erhielten insgesamt 3 Personen eine Wiederbehandlung mit Ciltacel.

Die Nutzenbewertung zu Ciltacel basiert auf der prospektiven, offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1, welche im Phase-Ib-Part die empfohlene Phase-II-Dosierung bestätigen sollte und im Phase-II-Part den primären Endpunkt „Gesamtansprechrate“ untersuchte. Weiterhin wurde die Sicherheit von Ciltacel primär in den ersten 100 Tagen nach der Infusion untersucht. Die Zeit seit Diagnose betrug im Median 5,7 Jahre und 46,6 % der Studienpersonen hatten zum Zeitpunkt des Einschlusses bereits 6 oder mehr Therapielinien absolviert. Der ECOG-PS war zu 51,6 % bei 0 zum Studieneinschluss. Zu Studieneinschluss gab es keine Person mit einem ECOG-PS von 2; bei der Baseline-Messung kurz vor der Infusion mit Ciltacel wurden 4 Personen dem ECOG-PS 2 zugeordnet.

Während der Wartezeit auf die Ciltacel-Infusion, die im Median 47 Tage betrug, erhielten 66 % der Studienpersonen eine Brückentherapie. Bei 42,5 % der Personen vergrößerte sich die Tumorlast um  $\geq 25$  % während der Wartezeit, auf der anderen Seite verringerte sich bei 15 % die Tumorlast um  $\geq 50$  %.

Es ist unklar, ob die engen Einschlusskriterien, die bestimmte Komorbiditäten von der Studienteilnahme ausschlossen, zu einer streng selektierten Kohorte führen und somit die Vergleichbarkeit zum Versorgungsalltag einschränken. Im European Public Assessment Report (EPAR) wurde beschrieben, dass die Studienpopulation vor allem junge Personen mit guten prognostischen Eigenschaften einschloss. Dies sei limitierend für die externe Validität auf die Gesamtpopulation in der klinischen Praxis. Eine erste Meta-Analyse zur Anwendung von CAR-T-Therapien bei rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom deutet darauf hin, dass der „High Risk“-Status zu einer schlechteren Prognose bei Anwendung einer CAR-T-Therapie führen könnte [3].

Die Studie Ciltacel wurde ausschließlich in der USA und z. T. in Japan durchgeführt. Die Zeit von Leukapherese bis zur Infusion ist somit nur eingeschränkt für die Versorgung in Deutschland aussagekräftig. Es ist unklar, ob die Erkenntnisse aus der in den USA durchgeführten klinischen Studie CARTITUDE-1 zur Anwendung einer CAR-T-Therapie uneingeschränkt auf den Versorgungsalltag in Deutschland übertragbar sind.

## 4.2 Design und Methodik der Studie

Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung ist die pivotale, offene, unkontrollierte und multizentrische Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1. Während der Phase-Ib-Studie sollte die empfohlene Zieldosierung bestätigt werden. Die Studie wurde ausschließlich in den USA und z. T. in Japan durchgeführt. Die Phase-II-Studie legte den Fokus auf die Gesamtansprechrate als primären Endpunkt. Um der Zulassungspopulation zu entsprechen, legt der pU Auswertungen in einer zulassungsrelevanten Population vor, die Personen ohne Krankheitsprogression ausschließt.

Die Leukapherese erfolgte nach Studieneinschluss und die Wartezeit zur Infusion beträgt im Median 47 Tage. Die ersten 6 Personen mussten für mindestens 2 Wochen im Krankenhaus bleiben und eine weitere Woche im Umkreis von einer Stunde vom Studienzentrum; im weiteren Verlauf wurde die Zeit auf mindestens 10 Tage gesenkt. Die Nachbeobachtung erfolgte in regelmäßigen Abständen. Zu Tag 100 erfolgte der Übergang in die Nachbehandlungsphase. Nach Monat 24 konnten die Studienteilnehmenden in ein Langzeit-Follow-up übergehen.

Die Sicherheitsanalysen unterscheiden nur zwischen vor und nach Tag 100 nach der Ciltacel-Infusion. Eine separate Darstellung der Zeit bis zur Infusion konnte nicht identifiziert werden. Mit Amendment 1 wurde die Erhebung von Patientenfragebögen für die Personen der Phase-II-Kohorte vorgesehen.

Die mediane Nachbeobachtungsdauer ab Studieneinschluss beträgt 28,55 Monate. Der pU verwendet die ITT-Population in seinen Auswertungen. Er verwendet eine Studienpopulation aus den USA und kombiniert diese mit einer Japan-Kohorte, deren Datenschnitt 8 Monate später erfolgte. Die letzte Person hat die Studie am 23.08.2022 abgeschlossen. Das laut Studienprotokoll definierte Studienende ist 2 Jahre nachdem die letzte eingeschlossene Person die Infusion mit Ciltacel erhalten hat. Diesen Datenschnitt vom 21.01.2022 reicht der pU für die vorliegende Nutzenbewertung ein. Der pU hat auf Basis der bei der EMA eingereichten Daten eine bedingte Zulassung für Ciltacel erhalten und sollte bis Dezember 2022 die finalen Daten und Analysen einreichen.

Der vorgelegte indirekte Vergleich wird aufgrund der in Kapitel 2.6 genannten Limitationen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Das Verzerrungspotential der Studie CARTITUDE-1 wird aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

## 4.3 Mortalität

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind lediglich deskriptiv, da es sich bei CARTITUDE-1 um eine einarmige Studie ohne Kontrolle bzw. Kontrollgruppe handelt.

Von 124 Personen in der ITT-Population waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 39 Personen (31,5 %) verstorben. Das Gesamtüberleben zu Monat 24 liegt bei 73,9 % (95%-KI: [64,83; 81,0]). Das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht.

Eine Interpretation und Bewertung der geschätzten Überlebenszeit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von Ciltacel auf die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

#### 4.4 Morbidität

In den Studienunterlagen konnten mit den Auswertungen zu „EQ-5D-VAS“ und „Krankheits-symptomatik mittels EORTC QLQ-C30“ 2 Endpunkte als patientenrelevant eingestuft werden. Die Fragebögen wurden während der ersten 100 Tage nach Infusion engmaschiger erhoben als im Zeitraum ab 100 Tagen nach Infusion (Tabelle 6). Außerdem unterscheidet sich die Erhebung bei Personen mit einem Progress, bei diesen Personen wird der Fragebogen ab Tag 100 jeweils alle 16 Wochen erhoben; bei Personen ohne Progress alle 4 Wochen. Die Rücklaufquoten liegen bei den Erhebungen nach Tag 100 nach Infusion bei unter 70 %. Diese lagen bereits zu Tag 78 unter 70 %, aber laut Studienprotokoll sollte bei vorzeitigem Ausscheiden der Studie die „Tag-100-Untersuchung“ noch durchgeführt werden. Dies könnte die höheren Rückläufe zu Tag 100 erklären. Weiterhin wird die Interpretation dadurch erschwert, dass der genaue Zeitabstand zwischen erster und zweiter Erhebung unbekannt ist.

Augenscheinlich lassen sich keine auffallenden Mittelwertveränderungen zwischen Screening und Tag 100 nach Infusion feststellen. Die größte Mittelwertveränderung lässt sich im Subitem „Schmerzen“ feststellen.

Die Endpunkte zum Ansprechen werden nicht als patientenrelevant erachtet und damit nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Der primäre Endpunkt „Gesamtansprechrates“ wurde jedoch ergänzend im Anhang dargestellt.

Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelt, sind die Ergebnisse, insbesondere der subjektiven, patientenberichteten Endpunkte, als potentiell hochverzerrt anzusehen. Der Effekt von Ciltacel auf die Morbidität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

#### 4.5 Lebensqualität

In der Studie CARTITUDE-1 wurde die Lebensqualitätsskala des EORTC QLQ-C30 als Endpunkt der Kategorie „Lebensqualität“ erhoben. Die unter „Morbidität“ beschriebenen Limitationen hinsichtlich Rückläufe, Erhebungszeiträume und abweichende Erhebung der Fragebögen bei Personen mit Progress treffen auch auf die Auswertungen zur Lebensqualität zu. Augenscheinlich lassen sich keine auffallenden Mittelwertveränderungen zwischen Screening und Tag 100 nach Infusion feststellen.

Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelt sind die Ergebnisse, insbesondere der subjektiven, patientenberichteten Endpunkte, als potentiell hochverzerrt anzusehen. Der Effekt von Ciltacel auf die Lebensqualität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

#### 4.6 Sicherheit

Mit Unterzeichnung der Einverständniserklärung wurde die Erhebung der UE bis Tag 100 nach Infusion kontinuierlich durchgeführt und es sollte jedes UE erfasst werden; ab Tag 100 nach Infusion wurden nur noch bestimmte UE (sekundäre Malignitäten) erfasst. Die Zeit von Abgabe der Einverständniserklärung bis zur Infusion konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Wurde vor Tag 100 eine Anti-Myelom-Therapie initiiert, wurde die Erfassung aller UE (außer sekundärer Malignitäten) beendet.

Das Fortschreiten der Erkrankung sollte nicht als UE berichtet werden. Anzeichen und Symptome eines Krankheitsprogresses könnten möglicherweise trotzdem als UE oder SUE berichtet werden

sein, da vom pU keine Angaben zur Definition solcher Ereignisse, z. B. anhand von Preferred Terms, gemacht wurden. Der pU legt keine Auswertungen zu UE exklusive der Grunderkrankungen vor.

Bei 123 von 124 Personen trat bis Tag 100 nach Infusion ein UE auf und bei 118 ein UE CTCAE-Grad  $\geq 3$ . Am häufigsten traten UE der Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (93,5 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (71 %) sowie „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (74,2 %) auf. „Anämie“ (79 %) und „Neutropenie“ (87,9 %) sind insgesamt die am häufigsten erfassten Preferred Terms, diese traten auch am häufigsten mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom – als UE von besonderem Interesse präspezifiziert – trat ebenfalls häufig auf (80,6 %); weiterhin ist das Zytokin-Freisetzungssyndrom noch das häufigste aufgetretene SUE (16,9 %). Zudem trat häufig das UE von besonderem Interesse „Neurotoxizität“ (62,9 %) auf. Die im EPAR als „wichtige identifizierte Risiken“ bezeichneten UE von besonderem Interesse gehen aus den eingereichten Unterlagen nicht eindeutig hervor. In der All-Treated-USA-Kohorte trat Zytopenie bei 97 Personen auf, davon bei 96 mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ .

Der EPAR nennt als Auffälligkeit, dass die SUE leicht häufiger bei männlichen Patienten auftreten. Es fehlen Daten zur Langzeitsicherheit sowie bei Personen mit existierenden Autoimmun-, ZNS- oder HIV-Erkrankungen. Laut EPAR gab es bezüglich der Sicherheit in Subgruppen keine besonderen Auffälligkeiten.

Weiterhin ist bei der Interpretation darauf zu achten, dass eine Verschlechterung der Anzeichen und Symptome der in der Studie untersuchten Malignität ebenso als UE erfasst wurden.

Die Sicherheit von Ciltacel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom kann aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und der fokussierten Erhebung von UE auf die Zeit der ersten 100 Tage nach Ciltacel-Infusion nicht abschließend beurteilt werden.

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Ciltacabtagene Autoleucl (CARVYKI®) ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Die Nutzenbewertung von Ciltacel basiert auf der zulassungsbegründenden Studie CARTITUDE-1, einer prospektiven, offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-Ib/II-Studie.

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

Tabelle 18: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie CARTITUDE-1

Studie CARTITUDE-1 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	Ciltacabtagene Autoleucl N = 124	
<b>Mortalität</b>		
<b>Gesamtüberleben</b>	N <sup>1)</sup>	
Ereignisse, n (%)	124	
Tod jeglicher Ursache		39
Zensiert		85
Gesamtüberleben zu Monat 12 (Prozent)	124	
KM-Schätzer [95%-KI]		86,86 [74,69; 88,6]
Gesamtüberleben zu Monat 24 (Prozent)	124	
KM-Schätzer [95%-KI]		73,9 [64,83; 81,0]
<b>Morbidität</b>		
<b>EQ-5D-VAS</b>	N <sup>2)</sup>	Mittelwert (SD)
Screening	81	69,65 (20,0)
Tag 100 nach Infusion	65	73,02 (18,4)
<b>Symptomskalen des EORTC QLQ-C30<sup>3)</sup></b>	N <sup>2)</sup>	Mittelwert (SD)
<i>Fatigue</i>		
Screening	83	38,29 (26,4)
Tag 100 nach Infusion	63	35,1 (23,1)
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>		
Screening	83	6,43 (11,6)
Tag 100 nach Infusion	63	6,35 (13,2)
<i>Schmerz</i>		
Screening	83	35,34 (31,6)
Tag 100 nach Infusion	63	24,87 (26,7)
<i>Dyspnoe</i>		
Screening	83	17,67 (23,5)
Tag 100 nach Infusion	63	15,59 (23,9)
<i>Insomnie</i>		
Screening	83	26,1 (28,5)
Tag 100 nach Infusion	63	25,4 (28,5)

<b>Studie CARTITUDE-1 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse</b>	<b>Ciltacabtagene Autoleucel N = 124</b>	
<i>Appetitlosigkeit</i>		
Screening	83	16,87 (25,7)
Tag 100 nach Infusion	63	19,05 (25,9)
<i>Obstipation</i>		
Screening	83	13,25 (20,1)
Tag 100 nach Infusion	63	6,4 (13,2)
<i>Diarrhö</i>		
Screening	83	17,1 (24,87)
Tag 100 nach Infusion	63	18,97 (28,2)
<b>Lebensqualität</b>		
<b>Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30<sup>4)</sup></b>	<i>N<sup>2)</sup></i>	<i>Mittelwert (SD)</i>
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>		
Screening	83	62,1 (21,9)
Tag 100 nach Infusion	65	65,5 (20,5)
<i>Physische Funktion</i>		
Screening	83	77,8 (22,84)
Tag 100 nach Infusion	65	77,7 (21,09)
<i>Rollenfunktion</i>		
Screening	83	72,9 (29,76)
Tag 100 nach Infusion	65	72,0 (26,24)
<i>Soziale Funktion</i>		
Screening	83	75,8 (27,5)
Tag 100 nach Infusion	65	77,18 (25,44)
<i>Kognitive Funktion</i>		
Screening	83	82,3 (19,55)
Tag 100 nach Infusion	65	83,6 (19,8)
<i>Emotionale Funktion</i>		
Screening	83	81,1 (16,25)
Tag 100 nach Infusion	65	88 (14,95)
<b>Sicherheit<sup>5)</sup></b>		
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	<i>N<sup>1)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
UE CTCAE-Grad ≥ 3	124	118 (95,2)
SUE	124	78 (62,9)

<sup>1)</sup> Entspricht der ITT-Population. Nähere Ausführungen sind in Kapitel 2.4 beschrieben.

<sup>2)</sup> Dargestellt sind die Rückläufe zum jeweiligen Zeitpunkt. Die Population entspricht der PRO-Population. Nähere Ausführungen sind in Kapitel 2.4 beschrieben.

<sup>3)</sup> Ein hoher Score bei einer Symptomskala bedeutet ein hohes Maß an Symptomen.

<sup>4)</sup> Ein hoher Score bei einer Lebensqualitätsskala / Funktionsskala bedeutet eine hohe Lebensqualität/Funktion.

<sup>5)</sup> Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignissen) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; PRO: Patient Reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Referenzen

1. **Durie BG, Miguel JF, Blade J, Rajkumar SV.** Clarification of the definition of complete response in multiple myeloma. *Leukemia* 2015;29(12):2416-2417.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Carvykti: European public assessment report EMEA/H/C/005095/0000 [online]. 24.03.2022. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 22.02.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf).
3. **Gagelmann N, Ayuk FA, Klyuchnikov E, Wolschke C, Berger SC, Kroger N.** Impact of high-risk disease on efficacy of CAR-T cell therapy for multiple myeloma: a meta-analysis of 723 patients. *Haematologica* 2023 [Online ahead of print].
4. **Janssen-Cilag.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Ciltacabtagene Autoleucel (CARVYKTI®), Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 14.02.2023.
5. **Janssen-Cilag.** A prospective, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma, who received at least 3 prior lines of therapy including PI, IMiD, and CD38 monoclonal antibody treatment; interim non-interventional study protocol [unveröffentlicht]. 16.05.2019.
6. **Janssen-Cilag.** A prospective, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma, who received at least 3 prior lines of therapy including PI, IMiD, and CD38 monoclonal antibody treatment; interim non-interventional study report-1, LocoMMotion protocol [unveröffentlicht]. 13.12.2021.
7. **Janssen-Cilag International.** Carvykti®  $3,2 \times 10^6 - 1,0 \times 10^8$  Zellen Infusionsdispersion [online]. 25.05.2022. Berlin. [Zugriff: 22.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. **Janssen Research and Development.** A phase 1b-2, open-label study of JNJ-68284528, a chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy directed against BCMA in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma; clinical protocol [unveröffentlicht]. 11.04.2018.
9. **Janssen Research and Development.** A phase 1b-2, open-label study of JNJ-68284528, a chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy directed against BCMA in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma; clinical study report, CARTITUDE-1 [unveröffentlicht]. 21.06.2022.
10. **Janssen Research and Development.** A phase 1b-2, open-label study of JNJ-68284528, a chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy directed against BCMA in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 08.08.2019.
11. **Janssen Research and Development.** A phase 1b-2, open-label study of JNJ-68284528, a chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy directed against BCMA in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma; statistical analysis plan, amendment 1 [unveröffentlicht]. 23.09.2020.



12. **Janssen Research and Development.** A prospective, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma, who received at least 3 prior lines of therapy including PI, IMiD, and CD38 monoclonal antibody treatment; interim non-interventional study report-1, statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 12.12.2021.
13. **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.
14. **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.
15. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom; S3-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 018/035OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie 2022. [Zugriff: 12.04.2023]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples\\_Myelom/LL\\_Multiples\\_Myelom\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf).
16. **Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al.** Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011;117(18):4691-4695.

## Anhang

### Gesamtansprechrates

Tabelle 19: Gesamtansprechrates; Studie CARTITUDE-1, ITT-Population (Datenschnitt: 21.01.2022)

Studie CARTITUDE-1 Gesamtansprechrates	ITT-Population N = 124
Komplettes Ansprechen ( $\geq$ CR), n (%)	83 (66,9)
Gesamtansprechrates ( $\geq$ PR) <sup>1)</sup> , n (%)	103 (83,1)

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt.

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; ITT: Intention-to-Treat; PR: Partielles Ansprechen.

### EORTC QLQ-MY20

Tabelle 20: Einzelne Subitems des EORTC QLQ-MY20; PRO-Population (Datenschnitt: 21.01.2022)

Studie CARTITUDE-1 EORTC QLQ-MY20 <sup>1)</sup>	PRO-Population <sup>2)</sup> N = 90
<b>Rücklauf</b>	<i>n (%)</i>
Screening	83 (92,2)
Tag 100	64 (71,1)
<b>Einzelne Subitems des EORTC QLQ-MY20</b>	<i>Mittelwert (SD)</i>
<i>Unruhe und Aufregung</i>	
Screening	16,7 (19,03)
Tag 100	13,5 (22)
<i>Gedanken an Krankheit</i>	
Screening	44,9 (27,75)
Tag 100	69,8 (24,28)
<i>Todesangst</i>	
Screening	72,3 (29,8)
Tag 100	90,6 (19,21)
<i>Besorgnis über Gesundheit in der Zukunft</i>	
Screening	54,2 (31,1)
Tag 100	67,18 (22,6)

<sup>1)</sup> Höhere Werte auf den Symptom- und Nebenwirkungsskalen bedeuten schlechtere Symptomatik, höhere Werte auf den Skalen der Körperwahrnehmung und Zukunftsperspektive bedeuten bessere Funktion und Perspektive.

<sup>2)</sup> Personen im Phase-II-Part der Studie, bei denen die Lebensqualität/Morbidität anhand von Fragebögen erhoben worden ist.

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

### Kriterien des Ansprechens in der Studie CARTITUDE-1

In der Studie CARTITUDE-1 wurden modernisierte und konsentrierte IMWG-Ansprechkriterien verwendet, die das (s)CR konkretisieren.

Tabelle 21: Kriterien für das Ansprechen in der Studie CARTITUDE-1

Kategorie	Kriterien
sCR (stringentes komplettes Ansprechen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normales FLC-Verhältnis.</li> <li>• Abwesenheit klonaler Plasmazellen in der Knochenmarkbiopsie durch Immunhistochemie (<math>\kappa/\lambda</math>-Verhältnis: <math>\leq 4:1</math> oder <math>\geq 1:2</math> nach der Zählung von <math>\geq 100</math> Plasmazellen)</li> </ul>
CR (Komplettes Ansprechen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FLC-Verhältnis von 0,26 bis 1,65 und außerdem: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Negative Immunfixation in Serum und Urin.</li> <li>○ Verschwinden von Weichteilmanifestationen.</li> <li>○ <math>&lt; 5\%</math> Plasmazellen im Knochenmark.</li> </ul> </li> </ul>
VGPR (Sehr gutes partiell Ansprechen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum- und Urin-M-Protein durch Immunfixation nachweisbar, nicht aber durch Elektrophorese <u>oder</u></li> <li>• Reduktion des Serum-M-Proteins um <math>\geq 90\%</math> und des Urin-M-Proteins auf <math>&lt; 100</math> mg/24 h.</li> </ul>
PR (Partielles Ansprechen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion des Serum-M-Proteins um <math>\geq 50\%</math> und Reduktion Leichtketten-Ausscheidung im 24h-Urin um <math>\geq 90\%</math> oder auf <math>&lt; 200</math> mg.</li> <li>• Wenn Serum- und Urin-M-Protein nicht messbar sind, ist eine Abnahme von <math>\geq 50\%</math> in der Differenz von beteiligten und unbeteiligten FLC-Quotienten erforderlich (anstelle der M-Protein-Kriterien).</li> <li>• Wenn FLC nicht messbar:</li> <li>• Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark um <math>\geq 50\%</math>, falls initial <math>\geq 30\%</math> und Reduktion der Größe von Weichteilmanifestationen um <math>\geq 50\%</math>.</li> </ul>
Progrediente Erkrankung (Progress)	<p>Eines oder mehrere der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Steigerung von <math>\geq 25\%</math> gegenüber dem niedrigsten Wert eines oder mehrerer folgender Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Serum-M-Protein (absolute Steigerung <math>\geq 0,5</math> g/dl); und/oder</li> <li>○ Urin-M-Protein (absolute Steigerung <math>\geq 200</math> mg/24 h).</li> </ul> </li> <li>• Bei Personen ohne messbares Serum- und Urin-M-Protein: FLC-Quotient mit einer absoluten Steigerung von <math>&gt; 10</math> mg/dl.</li> <li>• Bei Personen ohne messbares Serum- und Urin-M-Protein und unbeteiligten FLC: Absolute Steigerung von <math>\geq 10\%</math> der Plasmazellen im Knochenmark unabhängig vom Ausgangswert.</li> <li>• Auftreten mindestens einer neuen Knochenläsion, mit <math>\geq 50\%</math> Größenzunahme vom Nadir bei <math>&gt; 1</math> Läsion oder <math>\geq 50\%</math>-Zunahme im längsten Durchmesser einer bestehenden Läsion <math>&gt; 1</math> cm in der kurzen Achse.</li> <li>• <math>\geq 50\%</math>-Zunahme der zirkulierenden Plasmazellen (Minimum von 200 Zellen/<math>\mu</math>l), falls dies die einzige Messgröße der Erkrankung ist.</li> </ul>

Abkürzungen: FLC: Freie Leichtkette.

**Therapieregime in der verwendeten Analysepopulation der Studie LocoMMotion**
*Tabelle 22: Therapieregime in der verwendeten Analysepopulation der Studie LocoMMotion*

<b>Studie LocoMMotion Therapieregime</b>	<b>Anzahl behandelter Personen</b>
Bortezomib-Cisplatin-Cyclophosphamid-Doxorubicin-Etoposid	2
Bortezomib-Cisplatin-Cyclophosphamid-Etoposid-Dexamethason	1
Bortezomib-Cyclophosphamid	1
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason	2
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason-Doxorubicin-Etoposid	1
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason-Etoposid-Thalidomid	1
Bortezomib-Doxorubicin-Dexamethason	5
Bortezomib-Melphalan-Prednison	1
Bortezomib-Panobinostat-Dexamethason	11
Carfilzomib-Cisplatin-Cyclophosphamid-Etoposid-Thalidomid	1
Carfilzomib-Cyclophosphamid	1
Carfilzomib-Cyclophosphamid-Dexamethason	6
Carfilzomib-Cyclophosphamid-Thalidomid-Dexamethason	1
Carfilzomib-Dexamethason	26
Carfilzomib-Lenalidomid-Dexamethason	2
Cyclophosphamid	2
Cyclophosphamid-Cisplatin-Doxorubicin-Etoposid	2
Cyclophosphamid-Cisplatin-Doxorubicin-Etoposid-Dexamethason	3
Cyclophosphamid-Cisplatin-Etoposid-Thalidomid-Dexamethason	1
Cyclophosphamid-Dexamethason	4
Cyclophosphamid-Doxorubicin-Vincristin-Dexamethason	1
Cyclophosphamid-Ixazomib-Dexamethason	1
Cyclophosphamid-Ixazomib-Pomalidomid-Dexamethason	1
Cyclophosphamid-Pomalidomid-Dexamethason	24
Cyclophosphamid-Prednison	1
Cyclophosphamid-Thalidomid-Dexamethason	2
Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid	3
Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason	2
Daratumumab-Carfilzomib-Cisplatin-Cyclophosphamid-Etoposid	1
Daratumumab-Carfilzomib-Cyclophosphamid-Dexamethason	2
Daratumumab-Carfilzomib-Dexamethason	1
Daratumumab-Cyclophosphamid-Doxorubicin-Lenalidomid-Dexamethason	1
Daratumumab-Cyclophosphamid-Lenalidomid	1
Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason	1
Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason	3
Elotuzumab-Lenalidomid-Dexamethason	3
Elotuzumab-Pomalidomid-Dexamethason	5
Ixazomib-Lenalidomid-Dexamethason	12
Lenalidomid-Dexamethason	5

Studie LocoMMotion Therapieregime	Anzahl behandelter Personen
Melphalan	2
Melphalan-Busulfan-Dexamethason	1
Melphalan-Dexamethason	3
Melphalan-Lenalidomid-Dexamethason	1
Melphalan-Lenalidomid-Prednison-Dexamethason	1
Melphalan-Prednison	2
Pomalidomid-Bortezomib-Dexamethason	1
Pomalidomid-Dexamethason	19

### Verteilung der Propensity Scores zur Bewertung der Überlappung des naiven Vergleichs zwischen Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion-Kohorte

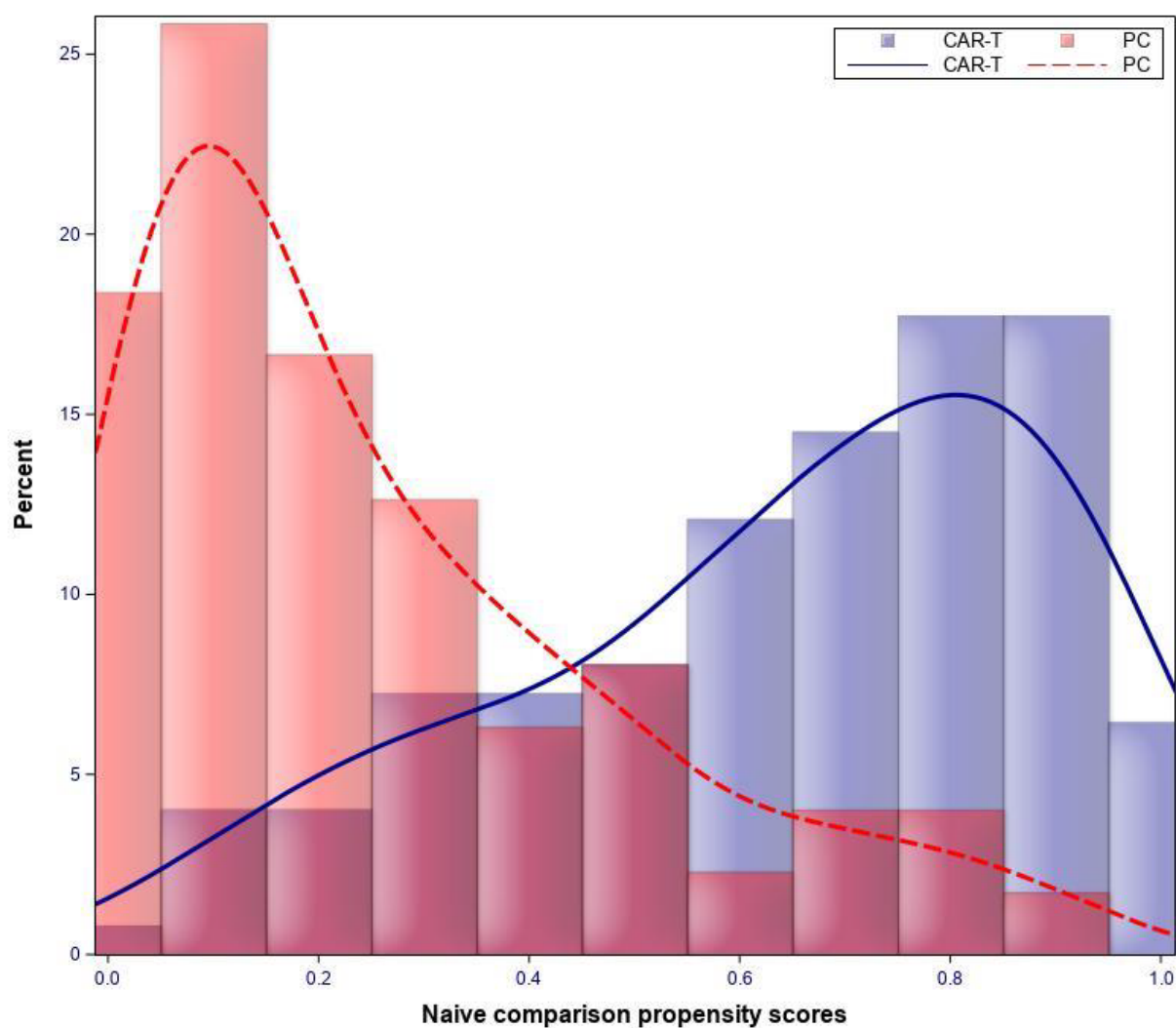


Abbildung 1: Verteilung der Propensity Scores zur Bewertung der Überlappung des naiven Vergleichs zwischen Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion-Kohorte; Hauptadjustierungsset, naiver Vergleich

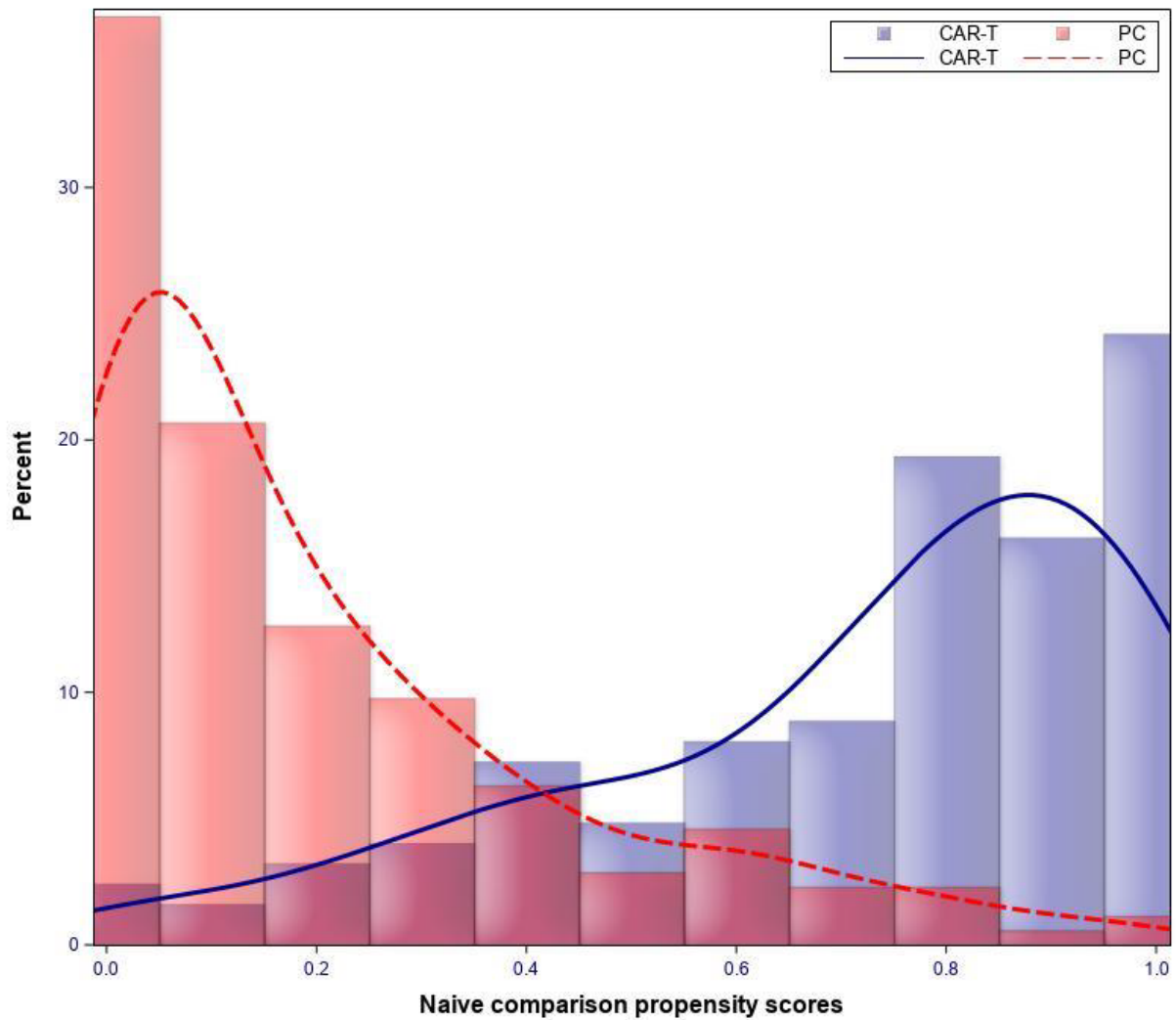


Abbildung 2: Verteilung der Propensity Scores zur Bewertung der Überlappung des naiven Vergleichs zwischen Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion-Kohorte; Sensitivitätsadjustierungsset, naiver Vergleich

### Confounder-Auswahl für den indirekten Vergleich

Die in Tabelle 23 gelisteten Confounder sind nicht nach Relevanz sortiert, sondern nach Anzahl der Nennungen in Publikationen und Experteninterviews. Es fällt auf, dass die Operationalisierung der Confounder vor allem kategoriale Skalen beinhaltet.

Tabelle 23: Identifizierte und verwendete Confounder für den indirekten Vergleich

Confounder	Operationalisierung	In ≥ 5 Publikationen	Anzahl Nennungen durch Experten	Haupt-adjustierungsset	Sensitivitäts-adjustierungsset
Refraktäritätsstatus	≤ 3 vs. 4 vs. ≥5	Ja	5/5	Ja	Ja
Performance Status	0 vs. 1	Ja	5/5	Ja	Ja
Tiefe des Ansprechens zu vorheriger Therapie	< PR vs. PR/VGPR vs. ≥ CR	Ja	5/5	Ja	Ja
Anzahl der vorherigen Therapielinien	3 vs. 4 vs. 5 vs. ≥ 6	Ja	5/5	Ja	Ja
Zeit bis zur Krankheitsprogression nach vorheriger Therapie	Durch Abbildung Dauer der vorherigen Therapielinien.	Ja	5/5	Unklar	Unklar
Durchschnittliche Dauer der vorherigen Therapielinien	< 8 vs. 8–12 vs. 12–18 vs. > 18 Monate	Nichtzutreffend	Nichtzutreffend	Ja	Ja
ISS-Stadium	I vs. II vs. III	Nichtzutreffend	Nichtzutreffend	Ja	Ja
Herzvor Erkrankung	Ja vs. Nein	Nichtzutreffend	Nichtzutreffend	Ja	Ja
<b>Art des Rezidivs</b>					
Weichteilbezogenes extramedulläres Rezidiv	Abbildung extramedulläre Erkrankung	Ja	5/5	Unklar	Unklar
Chemoresistentes Rezidiv	Tiefe des Ansprechens auf vorherige Therapie	Ja	4/5	Unklar	Unklar
Klinisches Rezidiv	Nierenfunktion und Knochenläsion	Ja	4/5	Unklar	Unklar
Knochenbezogenes extramedulläres Rezidiv	Abbildung extramedulläre Erkrankung	Ja	5/5	Unklar	Unklar

Confounder	Operationalisierung	In ≥ 5 Publikationen	Anzahl Nennungen durch Experten	Haupt-adjustierungsset	Sensitivitäts-adjustierungsset
Chemosensitives Rezidiv	Tiefe des Ansprechens auf vorherige Therapie	Ja	4/5	Unklar	Unklar
Biochemisches Rezidiv	Unklar	Ja	4/5	Unklar	Unklar
Zytogenetisches Risiko	Hohes Risiko vs. Standard-Risiko	Ja	5/5	Nein	Ja
Alter	< 65 vs. ≥ 65 bis ≤ 75 vs. > 75 Jahre	Ja	4/5	Ja	Ja
Extramedulläre Erkrankung	Ja vs. nein	Ja	4/5	Ja	Ja
Nierenfunktion	Kreatinin Clearance: < 60 vs. 60–90 vs. ≥ 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Ja	4/5	Ja	Ja
Komorbiditäten	Durch Einschluss von Nierenfunktion und Herzvorerkrankung	Nein	4/5	Unklar	Unklar
Vorherige ASZT	Ja vs. Nein	Ja	3/5	Ja	Ja
<b>Laborparameter</b>					
Beta-2-Mikroglobulin	Abgebildet durch ISS-Stadium	Ja	4/5	Unklar	Unklar
Albumin	Abgebildet durch ISS-Stadium	Ja	4/5	Unklar	Unklar
Hämoglobin	< 12 vs. ≥ 12 g/dl	Ja	4/5	Nein	Ja
Knochenmarkbelastung	< 30 vs. > 30 bis < 60 vs. ≥ 60 %	Ja	3/5	Nein	Ja
Lactatdehydrogenase	< 280 vs. ≥ 280 U/l	Ja	3/5	Ja	Ja
Kalzium	< 2,6 vs. ≥ 2,6 mmol/l	Ja	3/5	Nein	Ja
Thrombozyten	< 150.000 vs. ≥ 150.000 µ/l	Ja	3/5	Nein	Ja
Immundefizienz	Über Leukozyten (< 4 vs. ≥ 4 nl)	Nein	2/5	Nein	Ja
C-reaktives Protein	-	Ja	2/5	Nicht als Confounder im Modell	



Confounder	Operationalisierung	In ≥ 5 Publikationen	Anzahl Nennungen durch Experten	Haupt-adjustierungsset	Sensitivitäts-adjustierungsset
<b>M-Protein</b>					
Immunglobulin A (IgA)	Ja vs. Nein	Ja	3/5	Nein	Ja
Leichtketten	Ja vs. Nein	Ja	2/5	Nein	Ja
Immunglobulin G (IgG)	-	Ja	2/5	Nein	Nein
Immunglobulin E (IgE)	-	Ja	1/5	Nein	Nein
Immunglobulin M (IgM)	-	Ja	1/5	Nein	Nein
<b>Von Experten unabhängig von SLR genannt</b>					
MM-bezogenes Organversagen	-	Nein	1/5	Nein	Nein
Gebrechlichkeit	-	Nein	1/5	Nein	Nein
Leukopenie	Abgebildet durch Immundefizienz	Nein	1/5	Unklar	Unklar
Zeit seit ASZT	-	Nein	1/5	Nein	Nein
Tandemtransplantation	-	Nein	1/5	Nein	Nein
Ethnie	-	Ja	1/5	Nein	Nein

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CR: Komplettes Ansprechen; ISS: International Staging System; MM: Multiples Myelom; PR: Partielles Ansprechen; SLR: Systematische Literaturrecherche; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen.