

Amendment 1



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

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

Wirkstoff: Ciltacabtagene Autoleucel

Dossierbewertung vom 15. Mai 2023

Datum des Amendments: 21. Juli 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Hintergrund	7
1 Fragestellung	8
2 Liste der verwendeten Quellen	9
3 Bewertung der Nachreichungen	10
3.1 Poolen der Populationen aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion mit der CARTITUDE-4-Studie	10
3.2 Charakterisierung der klinischen Studie CARTITUDE-1 und der Beobachtungsstudie LocoMMotion	12
3.3 Beschreibung und Diskussion der eingereichten Analysen.....	12
4 Zusammenfassende Bewertung des indirekten Vergleichs	19
Referenzen	21
Anhang	23

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Verteilung der stabilisierten Gewichte in der ATE-Analyse, Hauptadjustierungsset.	14
Tabelle 2:	Verteilung der stabilisierten Gewichte in der ATE-Analyse, Sensitivitätsadjustierungsset.....	14
Tabelle 3:	Übersicht über die Fallzahlen innerhalb und außerhalb der gesetzten Grenzen durch Trimmung (2,5 % und 97,5 %)	16
Tabelle 4:	Confounderwahl und Einschätzung der Vergleichbarkeit zwischen LocoMMotion und CARTITUDE-1	25
Tabelle 5:	Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben, Hauptadjustierungsset	27
Tabelle 6:	Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben, Sensitivitätsadjustierungsset.....	28
Tabelle 7:	Beschreibung der Patientencharakteristika der im PS-Matching ein- und ausgeschlossenen Personen, Hauptadjustierungsset	29
Tabelle 8:	Beschreibung der Patientencharakteristika auf Basis des PS-Matchings, Sensitivitätsadjustierungsset.....	38
Tabelle 9:	(Augenscheinliche) Unterschiede auf Basis der eingereichten Patientencharakteristika des PS-Matchings, Hauptadjustierungsset.....	47
Tabelle 10:	(Augenscheinliche) Unterschiede auf Basis der eingereichten Patientencharakteristika des PS-Matchings, Sensitivitätsadjustierungsset	48
Tabelle 11:	Darstellung der Patientencharakteristika der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion auf Basis der sIPTW-Auswertungen im Hauptadjustierungsset.....	49
Tabelle 12:	Darstellung der Patientencharakteristika der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion auf Basis der sIPTW-Auswertungen im Sensitivitätsadjustierungsset.....	59
Tabelle 13:	(Augenscheinliche) Unterschiede der eingereichten Patientencharakteristika der sIPTW-Analysen, Hauptadjustierungsset.....	70
Tabelle 14:	(Augenscheinliche) Unterschiede der eingereichten Patientencharakteristika der sIPTW-Analysen, Sensitivitätsadjustierungsset	71
Tabelle 15:	Rezidivarten und Ranking laut Experteninterviews.....	72

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Propensity Scores, Hauptadjustierungsset	23
Abbildung 2: Diagnostik der Balanciertheit in der sIPTW-Analyse, Hauptadjustierungsset	23
Abbildung 3: Verteilung der Propensity Scores, Sensitivitätsadjustierungsset	24
Abbildung 4: Diagnostik der Balanciertheit in der sIPTW-Analyse, Sensitivitätsadjustierungsset	24

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ALT	Alanin-Aminotransferase
ATE	Average Treatment Effect
ATT	Average Treatment Effect on Treated
Auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Ciltacel	Ciltacabtagene Autoleucel
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EMD	Extramedullary Disease (extramedulläre Erkrankung)
EPAR	European Public Assessment Report
FLC	Free lightchains (freie Leichtketten)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICANS	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G
IPTW	Inverse Probability Treatment Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	International Staging System
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
KM	Kaplan Meier
MM	Multiples Myelom
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NYHA	New York Health Association
PR	Partial Reponse (partiellles Ansprechen)

PS-Matching	Propensity Score Matching
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAP	Statistischer Analyseplan
sCR	Stringent Complete Response (stringentes komplettes Ansprechen)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
SoC	Standard of Care
sIPTW	Stabilized Inverse Probability Treatment Weighting
SZT	Stammzelltherapie
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
VGPR	Very Good Partial Response (sehr gutes partielles Ansprechen)

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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen: Erwachsene Patientinnen und 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.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 14.02.2023 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie CARTITUDE-1 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine einarmige, offene und multizentrische Phase-Ib/II-Studie.

Es wurde ein indirekter Vergleich mit verschiedenen Analysemethoden (u. a. anhand von Propensity-Score-basierten Verfahren) zwischen der Studie CARTITUDE-1 und der Studie LocoMMotion eingereicht. Bei der Studie LocoMMotion handelt es sich um eine abgeschlossene prospektive, nicht-interventionelle Studie zur Erstellung von externen Kontrollen für die CARTITUDE-1-Kohorte. Dieser indirekte Vergleich ohne Brückenkomparator wurde aufgrund mangelnder Positivität bzw. Unsicherheiten zur Ähnlichkeit der Populationen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Nutzenbewertung wurde 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. Eine mündliche Anhörung fand am 26.06.2023 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Der Unterausschuss Arzneimittel beauftragte eine ergänzende Bewertung von den im Stellungnahmeverfahren eingereichten Daten und Auswertungen zum indirekten Vergleich zwischen der klinischen Studie CARTITUDE-1 und der Beobachtungsstudie LocoMMotion.

1 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme vom 05. Juni 2023 eingereichten Dokumente und die Nachreichung im Rahmen der mündlichen Anhörung vom 03. Juli 2023 nachbewertet.

Auf Basis der eingereichten Unterlagen sollte die aktualisierte vergleichende Analyse der CARTITUDE-1-Studie und LocoMMotion-Studie nachbewertet werden unter Berücksichtigung des finalen Datenschnitts, zusätzlicher Einschlusskriterien und einer Zusammenführung der vergleichenden Analyse mit der Studie CARTITUDE-4. Diesbezüglich wurde eine Vielzahl an Analysen und Auswertungen eingereicht (siehe Kapitel 3), anhand welcher ergründet werden soll, ob sich eine Patientenpopulation auf Basis der nachgereichten Daten eindeutig charakterisieren lässt, die zudem eine valide Schätzung des Therapieeffektes von Ciltacel gegenüber dem Standard of Care (SoC) erlaubt.

Zur Klarstellung von analyse- bzw. auswertungsspezifischen Begrifflichkeiten findet sich auf S.74 eine Begriffserklärung.

2 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ciltacabtagene Autoleucel wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Herstellerdossier [4]
- Studienbericht CARTITUDE-1 [10]
- Studienprotokoll CARTITUDE-1 [9]
- Studienbericht CARTITUDE-4 [12]
- Studienprotokoll CARTITUDE-4 [11]
- SAP CARTITUDE-1 [15]
- Studienprotokoll LocoMMotion [5]
- Studienbericht LocoMMotion [6]
- SAP LocoMMotion [16]
- Zusatzanalysen 1 [13]
- Zusatzanalysen 2 [14]
- Schriftliche Stellungnahme [7]
- Nachreichung_mdIAH_D_919 [8]

3 Bewertung der Nachreichungen

Im vorliegenden Kapitel werden die nachgereichten Patientencharakteristika und durchgeführten Auswertungen des indirekten Vergleichs dargestellt und bewertet. Der indirekte Vergleich bezieht sich auf den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben. Die Nachreichungen umfassen u. a.:

- Patientencharakteristika der im Propensity Score Matching gematchten und nicht gematchten Population
- Zusatzanalysen mit Trimmung für die ATE-Analyse
 - Patientencharakteristika der bzgl. der ATE-Analyse berücksichtigten und unberücksichtigten Populationen
 - Deskriptive Angaben zu Gewichten

Diese eingereichten Daten und Auswertungen liegen nicht im Original (als Primäroutputs), sondern ausschließlich eingebettet in die schriftliche Stellungnahme vor. Relevante Informationen fehlen in der Ergebnisdarstellung. Die Wahl der Methodik zu der Berechnung der Effektschätzer und Konfidenzintervalle ist weiterhin auf Basis der eingereichten Analysen nicht nachvollziehbar und transparent, sodass die Auswertungen mit Varianzkorrektur im Rahmen dieses Amendments nicht berücksichtigt werden. Aus Transparenzgründen sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben ohne Varianzkorrektur deshalb ergänzend im Anhang dargestellt.

3.1 Poolen der Populationen aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion mit der CARTITUDE-4-Studie

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens reicht der pU Zusatzanalysen ein, die die klinische einarmige Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1, die einarmige Beobachtungsstudie LocoMMotion mit der kurz vorher veröffentlichten zweiarmigen Phase-III-Studie CARTITUDE-4 auf Basis der individuell erhobenen Patientendaten poolt. Die unterschiedlichen Studiendesigns und die unterschiedlichen Datenquellen der individuellen Patientendaten sollten in den Analysen berücksichtigt werden, da sie unberücksichtigt zu einer Verzerrung führen könnten [20]. Eine Berücksichtigung der gepoolten Datensituation ist nicht beschrieben und aufgrund der vorgelegten Auswertungen wird davon ausgegangen, dass eine solche nicht stattgefunden hat.

In den Berechnungen zu den Propensity Scores werden die Interventionsarme aus der frühen Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1 und dem RCT CARTITUDE-4 so behandelt, als würden sie aus einer einzigen klinischen Studie stammen. Es liegen in folgenden Aspekten jedoch maßgebliche Unterschiede vor:

- Die Follow-up-Zeiten innerhalb der CARTITUDE-1 (28,55 Monate) und CARTITUDE-4 (15,2 Monate) weichen erheblich voneinander ab. In beiden Studien liegt eine geringe Eventzahl vor.
- Einige erkrankungsspezifische Charakteristika wie Plasmazellen im Knochenmark wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben (zur Randomisierung in der CARTITUDE-4 vs. kurz vor Infusion in der CARTITUDE-1).
- Die Zeiten zwischen Randomisierung bzw. Studieneinschluss bis zur Infusion weichen voneinander ab. In der CARTITUDE-4-Studie waren mehrere Brückentherapiezyklen möglich, während in der CARTITUDE-1-Studie keine klaren Angaben identifiziert werden konnten.

- Es liegen unterschiedliche Studiendesigns vor, die unterschiedliche wissenschaftliche Fragestellungen beantworten sollen.
- Mit Amendment 2 vom 02.07.2021 wurde die Definition der messbaren Krankheitsaktivität zum Studieneinschluss der CARTITUDE-4-Studie angepasst und weicht damit von den Einschlusskriterien der CARTITUDE-1-Studie in einem längeren Rekrutierungszeitraum voneinander ab.
- Die Behandlungsprotokolle zwischen der CARTITUDE-1-Studie und der CARTITUDE-4-Studie weichen voneinander ab. So waren bspw. in der CARTITUDE-4-Studie mehrere Brückentherapiezyklen möglich, während in der CARTITUDE-1-Studie keine klaren Angaben zur Anzahl der möglichen Brückentherapien identifiziert werden konnten. In der CARTITUDE-4-Studie war eine Brückentherapie mit einem bestimmten Therapieregime vorgeschrieben, während in der CARTITUDE-1-Studie keine Brückentherapie mit einem Therapieregime vorgeschrieben war, sondern nach Ermessen des Prüfpersonals eingesetzt wurde.

In den Berechnungen zu den Propensity Scores werden die Interventionsarme aus der Beobachtungsstudie LocoMMotion und dem RCT so behandelt, als würden sie aus einer einzigen klinischen Studie stammen. Die beiden Vergleichsarme bzw. Studien weichen in folgenden Aspekten maßgeblich voneinander ab:

- Unklare Vergleichbarkeit der Nachbeobachtungsdauer des finalen Datenschnitts der LocoMMotion-Kohorte und des CARTITUDE-4-Kontrollarms
- Es fallen Unterschiede zwischen LocoMMotion und dem Kontrollarm der CARTITUDE-4-Studie in den (interpretierbaren) Kovariaten: Alter, ECOG, ISS, LDH, Kalzium, Kreatinin-Clearance, vorherige autologe Transplantation und Refraktäritätsstatus auf. Dies deutet auf unterschiedliche Patientenpopulationen hin.
- Die Unterschiede zwischen den Studientypen spiegeln sich z. B. in den Erhebungsmethoden und -vorgaben der krankheitsspezifischen Baselinecharakteristika: Plasmazellen im Knochenmark, Myelom-Typ Erhebung (z. B. häufigere biklonale Gammopathien in LocoMMotion) und der potentiell abweichenden Definition des Zytogenetischen Risikos wider.
- Die wesentlichen Unterschiede der Erhebungsvorgaben führen potentiell zu Unterschieden in der Systematik der fehlenden Daten. Aufgrund dessen und der hohen Anzahl an fehlenden Daten in der LocoMMotion-Studie scheinen diese nicht interpretierbar.

Die eingereichten Patientencharakteristika deuten darauf hin, dass die Clusterung auf individueller Patientenebene mit Herkunft aus unterschiedlichen Studien, die unberücksichtigt zu unterschiedlichen Populationen innerhalb der gepoolten Arme führen können, nicht berücksichtigt worden ist. Da die Nichtberücksichtigung der Heterogenität zwischen den Studien zu verzerrten Schätzungen führen kann [20], wird die gepoolte Darstellung von CARTITUDE-1 + CARTITUDE-4 und von CARTITUDE-4 mit der LocoMMotion-Kohorte nicht berücksichtigt.

Im Folgenden werden die Auswertungen der CARTITUDE-1 mit der LocoMMotion (neuer Datenschnitt) mit den (gegenüber dem indirekten Vergleich in der Nutzenbewertung) zusätzlich definierten Einschlusskriterien betrachtet.

3.2 Charakterisierung der klinischen Studie CARTITUDE-1 und der Beobachtungsstudie LocoMMotion

In der Nutzenbewertung wurde kritisiert, dass die Intervention in den indirekten Vergleichen in unterschiedlichen Populationen angewendet wird. Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurden Patientencharakteristika angefordert, die die überlappende Population der beiden Studienpopulationen beschreiben können. Die eingereichten Patientencharakteristika beschreiben nicht wie gefordert die Überlappung der Propensity Scores der CARTITUDE-1 und der LocoMMotion in den naiven Analysen.

Die eingereichten Patientencharakteristika beschreiben die Population, die durch den Algorithmus des Propensity Score Matchings eingeschlossen oder ausgeschlossen worden sind. Dies beschreibt nicht die überlappende Population in den naiven Analysen. Weitere Informationen dazu finden sich in den Ausführungen zum Propensity Score Matching in Kapitel 4.3.

Die eingereichten Patientencharakteristika für die sIPTW-Analyse beschreiben nicht die ATE-Population. Es wurden die Patientencharakteristika einer Zusatzanalyse der ATE-Analyse mit Trimmung für das Hauptadjustierungsset und das Sensitivitätsadjustierungsset eingereicht. Die durch Trimmung eingeschlossenen und ausgeschlossenen Personen berücksichtigen nicht die jeweilige Gewichtung der Person im Modell der ATE-Analyse.

Aus Transparenzgründen sind die Patientencharakteristika für die durch Trimmung ein- und ausgeschlossenen Personen in der ATE-Analyse und die ins Modell eingegangenen und ausgeschlossenen Personen im Propensity Score Matching im Anhang ergänzend dargestellt.

Ebenfalls im Anhang ergänzend dargestellt sind die augenscheinlichen Unterschiede auf deskriptiver Ebene zwischen den einzelnen ein- und ausgeschlossenen Personengruppen der CARTITUDE-1 und der LocoMMotion-Studie.

3.3 Beschreibung und Diskussion der eingereichten Analysen

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren wurden verschiedene neue Analysen mit verschiedenen Populationen eingereicht. Für das Amendment werden die im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eingereichten Analysen mit den zusätzlichen hämatologischen und chemischen Einschlusskriterien und dem nachgereichten LocoMMotion-Datenschnitt ohne Poolung mit der CARTITUDE-4-Studie berücksichtigt. Der Einbezug von Laborparametern als Einschlusskriterium bzw. Ausschlusskriterium verbessert die angestrebte Target-Trial-Emulierung des pU und verdeutlicht deren Einfluss hinsichtlich einer Therapieentscheidung für eine CAR-T-Therapie. Durch den Einbezug verringert sich die Fallzahl der LocoMMotion-Kohorte auf $n = 110$.

Im Hauptadjustierungsset und im Sensitivitätsadjustierungsset werden Confounder verwendet, die auf diesen Laborwerten basieren. Es ist weiterhin unklar, wann z. B. der Confounder Kreatinin-Clearance in der Studie LocoMMotion erhoben worden ist. Mit diesen unklaren Erhebungszeitpunkten gehen Unsicherheiten hinsichtlich der validen Vergleichbarkeit der erhobenen Daten einher.

Abgesehen von Unsicherheiten zur Vergleichbarkeit der Erhebungsmodalitäten verdeutlichen die Zusatzanalysen, dass keine ausreichende Überlappung der naiven Populationen vorliegt (Abbildung 1 und Abbildung 3). Die Verteilung der Propensity Scores zeigt unabhängig der Confounderanzahl weiterhin, dass die Wahrscheinlichkeit der Therapiezuweisung einer CAR-T-Therapie für die LocoMMotion-Kohorte (rechtsschief) deutlich geringer ist als die Wahrscheinlichkeit für die CARTITUDE-1-Kohorte (linksschief). Die Verwendung der

erweiterten Einschlusskriterien verdeutlicht die Unterschiede in den beiden Populationen und scheint die Prognose der Wahrscheinlichkeiten zur Therapiezuweisung auf Basis der Propensity Scores zu verbessern. Dieses verdeutlicht die strukturellen Unterschiede zwischen den beiden Kohorten. Im Rahmen des Amendments wird auf eine tiefergehende Diskussion der verwendeten Confounder verzichtet. Eine diesbezügliche Einschätzung findet sich im Anhang in Tabelle 4 oder im Anhang der Nutzenbewertung. Die verwendeten erkrankungsspezifischen Confounder sind vor allem krankheitsbeschreibend oder nicht verwertbar aufgrund der sehr hohen fehlenden Werte. Um eine Vergleichbarkeit der Kohorten zu gewährleisten, hätten Confounder, die die Krankheitsdynamiken beschreiben, wie z. B. Zunahme der Größe einer Knochenläsion oder neue Knochenläsion anstatt der Anzahl von Knochenläsionen oder die multikategorielle Berücksichtigung der Art des Rezidivs [Tabelle 15], hilfreich sein können. Die eingereichten Auswertungen zur Regressionsdiagnostik (Varianzinflationsfaktor, Goodness of fit) deuten darauf hin, dass keine Missspezifikation des Regressionsmodells zur Berechnung der Propensity Scores vorliegt. Daher wird davon ausgegangen, dass die fehlende Überlappung durch die Unterschiede der CARTITUDE-1- und LocoMMotion-Populationen begründet zu sein scheint.

Insgesamt verdeutlichen die im schriftlichen Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen, dass zentrale Annahmen für das PS-Matching nicht erfüllt sind (Positivität) und somit die vorgelegten Effektschätzer und die dazugehörigen Konfidenzintervalle hoch verzerrt und nicht sinnvoll interpretierbar sind.

Verletzung der Grundannahmen der Propensity-Score-Berechnung

In diesem Abschnitt werden basierend auf den eingereichten Unterlagen zusammenfassend die Hinweise auf eine nicht hinreichende Positivität der beiden Kohorten dargestellt:

- Strukturelle Unterschiede in den Erhebungsmethodiken und Erhebungszeitpunkten von erkrankungsspezifischen Charakteristika zwischen CARTITUDE-1 und LocoMMotion
- Große Unterschiede in den Verteilungen der Propensity Scores in den naiven Analysen
- Durch Einbezug von hämatologischen und chemischen Einschlusskriterien werden die Unterschiede in den Verteilungen der naiven Propensity Scores deutlicher.
- Unterschiede in den Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich Komorbiditäten

Eine zum Großteil überlappende Verteilung der jeweiligen Propensity Scores der beiden zu vergleichenden Kohorten auf Basis der erhobenen Variablen ist, neben der vollständigen Erhebung der Confounder, eine notwendig zu erfüllende Bedingung. Überlappende Populationen sollten im Idealfall unter den erfüllten Bedingungen (Positivität, Überlappung, Balanciertheit) zu einer gleichen Verteilung der potentiellen Outcomes führen, welches die beiden Gruppen vergleichbar macht und die berechneten Effektschätzer und Konfidenzintervalle interpretierbar macht. Wie oben dargelegt, basieren die eingereichten Analysen auf Annahmen, die auf Basis der eingereichten Unterlagen nicht als erfüllt angesehen werden können. Die Modelldiagnostik der eingereichten Analysen verdeutlicht die fehlende Positivität durch die folgenden Punkte zur Verletzung der Positivitätsannahme:

- Extreme Gewichte in den ATE-Analysen
- Hoher Fallzahlverlust durch die durchgeführte Trimmung in den ATE-Zusatzanalysen
- Eingeschränkte Balanciertheit in der ATE-Analyse im Hauptadjustierungsset (Abbildung 2)
- Nicht vorliegende Balanciertheit in der ATE-Analyse im Sensitivitätsadjustierungsset (Abbildung 4)
- Von 1 abweichendes Arithmetisches Mittel der Gewichte in der LocoMMotion-Kohorte
- Hoher Fallzahlverlust in den gematchten Kohorten des Propensity Score Matchings

IPTW-Analyse mit stabilisierten Gewichten

Der pU legt im Dossier zur Nutzenbewertung und im schriftlichen Stellungnahmeverfahren Analysen mit stabilisierten Inverse Probability Treatment Weighting (sIPTW) vor. IPTW-Analysen erzeugen eine Pseudopopulation mit dem Ziel, potentiell Confounding aufzuheben.

Für die Durchführung der Analyse und um interpretierbare Schätzer des Therapieeffektes zu erhalten, muss u. a. die Bedingung der Positivität gegeben sein und es muss eine ausreichende Überlappung sowie nach Anwendung des PS-Verfahrens Balanciertheit vorliegen. Die in Kapitel 4.3 des Amendments und die in der Nutzenbewertung ausgeführten Gründe zur fehlenden Strukturgleichheit und die Verteilung der Propensity Scores in Abbildung 1 und Abbildung 3 im vorliegenden Amendment verdeutlichen, dass nicht von einer hinreichenden Positivität und Balanciertheit ausgegangen werden kann. Wenn die berechneten Propensity Scores nahe 0 (LocoMMotion) und 1 (CARTITUDE-1) liegen, führt dies zu Limitationen. Dazu zählen hohe Gewichte für einzelne Personen, Verzerrungen und große Variabilität bei den Effektschätzern [17].

Da der (s)IPTW-Schätzer den Effekt in der Gesamtpopulation schätzt, sollte eine (s)IPTW-Auswertung nur durchgeführt werden, wenn basierend auf den berücksichtigten Confoundern für jede Person in der Untersuchungspopulation die theoretische Chance auf beide Behandlungen besteht [3] [21]. Ein weiterer Aspekt, der zu einer Verzerrung des (s)IPTW-Schätzers führen kann, sind die linksschiefen und rechtsschiefen Verteilungen mit einer geringen Überlappung der Propensity Scores [17] sowie die für IPTW-Analysen geringe Fallzahl in den Behandlungsarmen [19]. Auf Basis der eingereichten Unterlagen sind diese Bedingungen als nicht erfüllt anzusehen und somit sind die errechneten Effektschätzer potentiell hochverzerrt und variabel.

Die Gewichte für die IPTW-Analyse basieren auf Propensity Scores, die aufgrund der genannten Gründe nicht sinnvoll interpretierbar sind. Der genaue Hintergrund für die Verwendung von stabilisierten Gewichten bleibt weiterhin unklar. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Gewichte der IPTW-Analyse mit normaler Gewichtung ungenau und instabil für die Personen mit einer sehr geringen Wahrscheinlichkeit, die Behandlung zu erhalten (also die LocoMMotion-Kohorte), waren und deshalb stabilisierte Gewichte verwendet worden sind [1]. Die Wahl von stabilisierten Gewichten führt zu einer schwächeren Positivitätsannahme, da der sIPTW-Schätzer in Regionen der gemeinsamen Verteilungsfunktion mit geringerer Datenverfügbarkeit, also geringerer Überlappung [18], extrapoliert.

Bei der Betrachtung der verwendeten minimalen und maximalen Gewichte muss beachtet werden, dass es sich um die stabilisierten Gewichte handelt.

Tabelle 1: Verteilung der stabilisierten Gewichte in der ATE-Analyse, Hauptadjustierungsset

Methode	N	N Effective	Mittelwert	SD	Median	Min	Max
ATE Ciltacel	124	126	1,02	1,44	0,67	0,53	14,71
ATE LocoMMotion	110	132	1,20	3,03	0,64	0,47	30,50

Abkürzungen: ATE: Average Treatment Effect; Ciltacel: Ciltacabtagene Autoleucel; SD: Standardabweichung

Tabelle 2: Verteilung der stabilisierten Gewichte in der ATE-Analyse, Sensitivitätsadjustierungsset

Methode	N	N Effective	Mittelwert	SD	Median	Min	Max
ATE Ciltacel	124	105	0,85	0,85	0,58	0,53	8,19
ATE LocoMMotion	110	249	2,26	12,26	0,55	0,47	125

Abkürzungen: ATE: Average Treatment Effect; Ciltacel: Ciltacabtagene Autoleucel; SD: Standardabweichung

In den Verteilungen der Gewichte (Tabelle 1 und Tabelle 2) erkennt man in der LocoMMotion-Kohorte in beiden Analysen die Verwendung von extremen Gewichten. Dies ist ein weiterer Hinweis auf mangelnde Positivität der LocoMMotion-Population und der CARTITUDE-1-Population [2]. Ein von 1 abweichendes Arithmetisches Mittel kann zusätzlich als Verletzung der Positivitätsannahme gedeutet werden [3].

Eine ausreichende Balanciertheit nach Durchführung der sIPTW-Analyse konnte zudem nicht in allen Confoundern erzielt werden (Abbildung 2 und Abbildung 4). Die SMD ist vor allem in multikategorialen Variablen außerhalb des balancierten Bereiches. Im Sensitivitätsadjustierungsset liegt auf Basis der vorliegenden Daten keine Balancierung vor.

Auf Basis der eingereichten Unterlagen und vorliegenden Analysen wird deutlich, dass sich die Populationen aus der LocoMMotion-Studie und der CARTITUDE-1-Studie wesentlich voneinander unterscheiden, sodass aus den durchgeführten Analysen keine interpretierbaren Effektschätzer und Konfidenzintervalle resultieren.

Diskussion der eingereichten Patientencharakteristika der sIPTW-Analyse

Für die Darstellung der Patientencharakteristika wäre es nötig gewesen, die Gewichtung aller Personen in den Patientencharakteristika zu berücksichtigen.

Die eingereichten Patientencharakteristika beschreiben nicht die für die Bewertung notwendigen Patientencharakteristika der erzeugten sIPTW-Pseudopopulation mit hohen Gewichten für die ATE-Analyse. Stattdessen wird eine andere „naive“ ungewichtete Population im Rahmen der Zusatzanalyse mit Trimmung dargestellt und nicht die gewichteten Patientencharakteristika der ursprünglichen ATE-Analyse. Die für eine adäquate Bewertung benötigten Patientencharakteristika wurden von Seiten des pU nicht eingereicht.

Durch die vorliegenden Auswertungen ist nicht erkennbar, wie sich die sIPTW-Pseudo-Population, auch unter Einbezug der jeweiligen Gewichte, beschreiben lässt. Dies führt dazu, dass keine abschließenden Aussagen über die Vergleichbarkeit der beiden Populationen getroffen werden können.

Zusatzanalysen der ATE-Analyse mit Trimmung

Um die Patientenpopulation der ATE-Analyse zu beschreiben, wurde eine Sensitivitätsanalyse der ATE-Analyse mit Trimmung als Zusatzanalyse durchgeführt. Die ein- und ausgeschlossene Population sollte herangezogen werden, um die Patientenpopulation der ATE-Analyse zu beschreiben.

Die Zusatzanalysen zur Trimmung führen zu einer starken Reduktion der Fallzahl im Interventionsarm und im Kontrollarm und werden deshalb im Weiteren nicht berücksichtigt. Personen, die links vom 2,5%- und rechts vom 97,5%-Perzentil des Propensity Scores lagen, wurden von der ATE-Analyse mit Trimmung ausgeschlossen. Im Rahmen der Nachreichung zur mündlichen Anhörung legt der pU Patientencharakteristika für die durch Trimmung ausgeschlossenen Personen zur Beschreibung der Patientenpopulation der ATE-Analyse vor.

Die im Anhang dargestellten Patientencharakteristika (Tabelle 11 und Tabelle 12) beschreiben die durch Trimmung ein- und ausgeschlossenen Personen. Die ausgeschlossenen Personen beschreiben die Populationen an den Rändern der Propensity-Score-Verteilungen im Hauptadjustierungsset und im Sensitivitätsadjustierungsset. Durch die Zusatzanalysen mit Trimmung und dem daraus resultierenden sehr hohen Fallzahlverlust im Interventions- und Kontrollarm wird deutlich, dass ein großer Teil der Personen mit sehr hohen oder geringen Gewichten in die ATE-Analyse eingehen. Insgesamt liegt somit ein hoher Anteil an Personen mit extremen Gewichten vor.

Tabelle 3: Übersicht über die Fallzahlen innerhalb und außerhalb der gesetzten Grenzen durch Trimmung (2,5 % und 97,5 %)

Personen in den Analysen	Ciltacel N = 124		LocoMMotion N = 110	
	Im Modell ¹⁾ n (%)	Ausgeschlossen ²⁾ n (%)	Im Modell ¹⁾ n (%)	Ausgeschlossen ²⁾ n (%)
Hauptadjustierungsset	91 (73,3)	33 (26,6)	66 (60)	44 (40)
Sensitivitätsadjustierungsset	87 (70)	37 (30)	46 (41,8)	64 (58,2)

¹⁾ Beschreibt die ins Modell eingeschlossenen Personen.

²⁾ Schwellenwert 2,5%- bzw. 97,5%-Perzentil des Propensity-Scores. Beschreibt unter Umständen nicht alle Personen mit sehr geringen oder sehr hohen Propensity Scores aufgrund der extremen Randverteilungen.

Aufgrund der genannten Limitationen bezüglich der Strukturgleichheit, fehlenden Daten, unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten, Erhebungsmethoden und Pseudopopulationen mit abweichender tatsächlicher und effektiver Fallzahl sind die beschriebenen Patientencharakteristika für die ATE-Analysen nicht beurteilbar.

In der Tabelle 13 und der Tabelle 14 sind tabellarisch die augenscheinlichen Unterschiede in den Baselinecharakteristika zwischen den 4 Populationen deskriptiv aufgelistet. Innerhalb der eingeschlossenen Personen liegen Unterschiede hinsichtlich der Kategorien Refraktäritätsstatus, Alter, Anzahl der Vortherapien, Plasmazellen im Knochenmark, Anzahl Knochenläsionen, Zytogenetisches Risiko vor. Nur im Sensitivitätsadjustierungsset liegen größere Unterschiede bei der Dauer der vorherigen Therapie vor.

Bei den ausgeschlossenen Personen, also den Personen am Rand der Propensity-Score-Verteilung, die durch Trimmung ausgeschlossen worden sind, fallen deskriptiv auf Basis der eingereichten Unterlagen Unterschiede in den Variablen Refraktäritätsstatus, ISS, vorherige Therapien, Tiefe des vorherigen Ansprechens, Dauer der vorherigen Therapien, Alter, Kreatinin-Clearance, ECOG, vorherige Auto-SZT, Leukozyten, Plasmazellen im Knochenmark, Knochenläsionen und Zytogenetisches Risiko auf.

Insgesamt ist die eingereichte Pseudopopulation der ATE-Analyse durch die eingereichten Patientencharakteristika nicht beschrieben worden. Somit ist unklar, für welche Patientenpopulation der beschriebene Effekt gilt.

Propensity Score Matching

Der pU legt im Rahmen des Dossiers eine Sensitivitätsanalyse vor, in welcher die CARTITUDE-1-Population mit der LocoMMotion-Population anhand Optimal Pair Matching (1:1) mit einem Caliper von 0,2 miteinander gematcht werden sollte.

Auf Basis der vorliegenden Unterlagen wird von einer Verletzung der Positivitätsannahme ausgegangen. Deshalb kann eine Matchingpopulation mit linksschiefer (LocoMMotion) und rechtsschiefer (CARTITUDE-1) Verteilung der Propensity Score nicht verallgemeinerungsfähig für die Gesamtpopulation sein. Es liegt insgesamt eine geringe Überlappung vor. Der genutzte Algorithmus zum Propensity Score Matching berücksichtigt Personen mit ähnlichem Propensity Score mit einer Abweichung von bis zu 0,2 der Standardabweichung (Caliper). Nachdem der Algorithmus (Optimal Matching) einen Matchingpartner gefunden hat, werden – falls vorliegend – potentielle Matchingpartner trotz vorliegender Überlappung nicht berücksichtigt. Somit kann anhand einer alleinigen Darstellung von nicht gematchten Personen nicht bestimmt werden, welche Charakteristika die Personen außerhalb des matchingfähigen Bereiches aufweisen und inwiefern sich diese von der matchingfähigen

Population unterscheiden. Weiterhin stellt das Matching anhand von Propensity Scores nicht sicher, dass die Kovariablen zwischen den Matchingpartnern auch ähnlich verteilt sein müssen.

Die beobachteten Unterschiede gelten somit nur für die untersuchte Teilpopulation und eine Übertragbarkeit auf die Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet erscheint wenig plausibel. Es kann aufgrund der eingereichten Unterlagen nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern sich die untersuchte Teilpopulation von der Gesamtpopulation unterscheidet bzw. ob sich Ergebnisse eines Therapieeffektes auf das Anwendungsgebiet übertragen lassen.

Insgesamt sind die folgenden Ausführungen zur Beschreibung der Populationen sehr eingeschränkt interpretierbar, da, auch durch die durchgeführte multiple Imputation der LocoMMotion-Kohorte in erkrankungsspezifischen Charakteristika, Personen aus der LocoMMotion-Kohorte verzerrte Propensity Scores aufweisen können und unklar ist, ob die errechneten Propensity Scores der LocoMMotion-Kohorte der „wahren“ LocoMMotion-Population entsprechen. Bei Betrachtung der Verteilung der Propensity Scores in der gematchten Population fällt auf, dass ein engerer Caliper zu einer noch geringeren Patientenpopulation geführt hätte. Beim Hauptadjustierungsset ist von einer größeren Balanciertheit als beim Sensitivitätsadjustierungsset auszugehen. Auf Basis der eingereichten Unterlagen wird von einer strukturellen Verletzung der Positivitätsannahme ausgegangen. Dies wird dadurch bestätigt, dass nur 48 von 124 (Hauptadjustierungsset) bzw. 31 von 124 Personen (Sensitivitätsadjustierungsset) aus dem Interventionsarm ins Matching eingegangen sind. Die eingereichten Patientencharakteristika sind nicht heranziehbar, um die Überlappung in den naiven Patientenpopulationen zu beschreiben.

Ergänzende Beschreibung der eingereichten Patientencharakteristika

Trotz Ablehnung des indirekten Vergleichs anhand von Propensity Score Matching aufgrund des Fallzahlverlusts im Interventionarm werden die vorliegenden Daten aus Transparenzgründen dargestellt. Jedoch sind die dargestellten Patientencharakteristika nicht für die Beschreibung der Patientenpopulationen in den naiven Analysen geeignet.

Es gingen 48 Personen aus der CARTITUDE-1-Studie (38,7 %) und der LocoMMotion-Studie (43,6 %) in die Analyse ein. In der CARTITUDE-1-Gesamtpopulation wurden eher jüngere Personen eingeschlossen, diese gehen auch verstärkt ins Matching ein, während in der LocoMMotion eher ältere Personen eingeschlossen worden sind. Der verwendete Erhebungszeitpunkt des ECOG PS bleibt weiterhin unklar, auf Basis der vorliegenden Informationen gehen eher Personen mit ECOG 0 aus der LocoMMotion-Kohorte ins Matching ein und ein großer Anteil von Personen mit ECOG 1 wird ausgeschlossen, während das Verhältnis aus der CARTITUDE-1 gleichmäßig in die Matchingpopulation eingeht. Der Myelom-Typ wurde von einer ursprünglichen multikategoriellen Variable in eine binäre gewandelt. Auf Basis der eingereichten Unterlagen bleibt unklar, ob berücksichtigt worden ist, dass in der LocoMMotion-Kohorte mehr biklonale Myelom-Typen vorlagen und wie mit diesen umgegangen worden ist. Beim Zytogenetischen Risiko lagen 37,3 % fehlende Werte in der Ursprungspopulation der LocoMMotion-Kohorte vor. Diese sollten durch multiple Imputation ergänzt werden. Es liegen keine ausreichenden Informationen zur multiplen Imputation und den diesbezüglichen Modellspezifikationen für eine adäquate Bewertung vor. Somit muss von einer hohen Verzerrung der erkrankungsspezifischen Charakteristika mit hohen fehlenden Werten für die errechneten Propensity Scores der LocoMMotion-Kohorte ausgegangen werden.

Auf Basis der eingereichten Unterlagen sind die vorliegenden Werte so interpretierbar, als wären durch die multiple Imputation mehr Personen in die Kategorie „Standardrisiko“ in der

Gesamtpopulation einsortiert worden. Im Matching wurden dann mehr Personen in der Kategorie „Hohes Risiko“ vom Matchingalgorithmus als Matchingpartner aus der LocoMMotion-Kohorte berücksichtigt.

Die Kategorie „Plasmazellen im Knochenmark“ ist aufgrund der sehr hohen fehlenden Werte (58,2 %) in der LocoMMotion-Kohorte sowie des unterschiedlichen Erhebungszeitpunktes nicht interpretierbar. Weiterhin ist die Vergleichbarkeit der Knochenläsionen durch fehlende Werte in der LocoMMotion-Kohorte (44,5 %) und unterschiedliche Erhebungszeitpunkte unklar. Auf Basis der eingereichten Unterlagen liegen in der LocoMMotion-Kohorte in der gematchten Kohorte mehr Knochenläsionen vor. Bei der Nierenfunktion muss beachtet werden, dass die Erhebungszeitpunkte von der LocoMMotion-Kohorte auf Basis der eingereichten Daten unklar bleiben. Es liegen leichte Unterschiede hinsichtlich einer besseren ($> 90 \text{ ml/min/173 m}^2$) Nierenfunktion zugunsten der ausgeschlossenen Ciltacel-Kohorte gegenüber der LocoMMotion-Kohorte vor, während innerhalb der eingeschlossenen Population, also der Matchingpartner, die Kategorie der Kreatinin-Clearance balanciert ist. In der CARTITUDE-1-Studie hatten die Personen in der Gesamtpopulation mehr vorherige Therapielinien im Gegensatz zur LocoMMotion absolviert, in der gematchten Population wurden die Unterschiede balanciert. In der Dauer der vorherigen Therapielinien wurden vor allem Personen mit kurzer vorheriger Therapiedauer (CARTITUDE-1) und Personen (LocoMMotion) mit medianer Dauer von > 18 Monaten ausgeschlossen. In den Auswertungen zum Refraktäritätsstatus wurden die Unterschiede in der gematchten Population ausgeglichen. Aus der CARTITUDE-1-Population wurden vor allem Personen mit ≥ 5 -fachen Refraktäritätsstatus ausgeschlossen und aus der LocoMMotion-Population vor allem Personen mit ≤ 3 -fachen Refraktäritätsstatus.

Im Sensitivitätsadjustierungsset gingen 31 Personen in die gematchte Population aus der CARTITUDE-1-Studie (25 %) und der LocoMMotion-Kohorte (28,1 %) auf Basis von 21 Confoundern ein. In diese Matchingpopulation sind aus der LocoMMotion-Population eher die Personen im Alter < 65 Jahre repräsentiert, während aus der CARTITUDE-1-Population eher mehr Personen aus der Altersgruppe 65–75 vom Matchingalgorithmus berücksichtigt worden sind.

Bei den Knochenläsionen muss bei der Interpretation berücksichtigt werden, dass es unklar ist, ob die Erhebungszeitpunkte vergleichbar sind. In die Matchingpopulation gingen mehr Personen mit mehr als 10 Knochenläsionen aus der LocoMMotion-Kohorte ein als im Vergleich zur CARTITUDE-1-Population. Auch hier sind Unterschiede in der Nierenfunktion zwischen den ausgeschlossenen Personen erkennbar, innerhalb der für das Matching berücksichtigten Personen sind diese innerhalb der Kategorien balanciert. Bei der Anzahl vorheriger Therapien wurden Personen mit ≥ 6 Vortherapien aus der CARTITUDE-1-Population eher nicht berücksichtigt, während Personen aus der LocoMMotion-Kohorte mit 4 Vortherapien eher nicht berücksichtigt worden sind. Ebenfalls liegen Unterschiede bei der Dauer der vorherigen Therapie bei den ausgeschlossenen Personen vor. Es fällt auf, dass Personen aus der CARTITUDE-1, die < 3 -fach refraktär waren, häufiger für das Matching berücksichtigt worden sind, während dies bei der LocoMMotion-Kohorte die höchste Anzahl der ausgeschlossenen Personen widerspiegelt.

Wie eingangs ausgeführt, sind die dargestellten Patientencharakteristika nicht für die Beschreibung der Patientenpopulationen in den naiven Analysen geeignet und wurden vorliegend nur aus Transparenzgründen dargelegt und erörtert. Von einer Zusammenfassung bzw. einem weiteren diesbezüglichen Fazit wird daher abgesehen.

4 Zusammenfassende Bewertung des indirekten Vergleichs

Nach der Ablehnung des indirekten Vergleichs in der Nutzenbewertung vom 15.05.2023 reicht der pU Zusatzanalysen und Analysen zur Modelldiagnostik zum schriftlichen Stellungnahmeverfahren und als Nachreichung zur mündlichen Anhörung in Form von Sekundärquellen ohne Primäroutputs ein. Relevante Informationen fehlen in den Ergebnisdarstellungen. Im vorliegenden Amendment werden die Auswertungen mit den zusätzlichen Einschlusskriterien und dem finalen Datenschnitt der LocoMMotion-Studie beschrieben und diskutiert. Zudem hat der pU Auswertungen zu einer Poolung der Studie CARTITUDE-1 und der Studie LocoMMotion mit der Studie CARTITUDE-4 eingereicht. Diese gepoolten Auswertungen werden aufgrund der nicht-adjustierten potentiellen Clusterung der Daten für dieses Amendment nicht berücksichtigt.

Hinsichtlich des indirekten Vergleichs der Kohorten aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion wird auf Basis der eingereichten und nachgereichten Unterlagen deutlich, dass von keiner ausreichenden Positivität der beiden Populationen ausgegangen werden kann. Es liegt eine hohe Anzahl von fehlenden Werten bei einigen wichtigen Baselinecharakteristika und Confoundern in der LocoMMotion-Kohorte vor. Zu einer für fehlende erkrankungsspezifische Charakteristika angewendeten multiplen Imputation liegen keine ausreichenden Informationen und Modellspezifikationen für eine adäquate Bewertung vor. Für die multiple Imputation notwendige Annahmen zur Systematik der fehlenden Werte sind nicht gesichert und werden aufgrund der eingereichten Informationen kritisch gesehen. Die Erhebungszeitpunkte und Erhebungsmethoden der Baselinecharakteristika der beiden zu vergleichenden Kohorten weichen z. T. erheblich voneinander ab. 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 das Hauptadjustierungsset und 21 für das Sensitivitätsadjustierungsset 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.

Die Verwendung von zusätzlichen chemischen und hämatologischen Einschlusskriterien (gegenüber dem indirekten Vergleich in der Nutzenbewertung) für die LocoMMotion-Kohorte verdeutlicht die vorliegenden Unterschiede der CARTITUDE-1- und LocoMMotion-Populationen. Der pU reicht zur Beschreibung der überlappenden Patientenpopulation in den naiven Analysen die Patientencharakteristika der Propensity-Score-Matching-Analysen ein. Diese beschreiben nicht die überlappende naive Patientenpopulation, sondern den Anteil der Personen, die einen Matchingpartner durch den Algorithmus finden konnten. In der aus der Auswertung ausgeschlossenen Population können weiterhin Personen aus dem Überlappungsbereich beinhaltet sein. Das Propensity Score Matching führt zu einem extremen Fallzahlverlust in beiden Kohorten, sodass eine Übertragbarkeit auf die Gesamtpopulation wenig plausibel erscheint. Aus Transparenzgründen wurden zum einen die Patientencharakteristika des PS-Matchings dargestellt. Zum anderen wurden die erzeugten Patientencharakteristika der sIPTW-Analyse durch Verwendung der durch Trimmung ausgeschlossenen Personen, jedoch ohne Berücksichtigung der Gewichtung, dargestellt. Wie dargelegt, beschreiben diese aber nicht die geforderte Überlappung in den naiven Analysen. Die eingereichten Patientencharakteristika zum sIPTW berücksichtigen nicht die Gewichtung der Personen in der ATE-Analyse. Durch die fehlende Positivität ist die Validität der eingereichten ATE-Analysen unklar. Die sIPTW-Analyse führt zur Verwendung von extremen Gewichten, welches die Zweifel an vorliegender Positivität der beiden Kohorten verstärkt. Auf Basis der eingereichten Unterlagen sind notwendige Bedingungen als nicht erfüllt anzusehen

und somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass die errechneten Effektschätzer und Konfidenzintervalle hochverzerrt und variabel sind.

Die Nachbewertung bestätigt die Aussagen der Nutzenbewertung. Auf Basis der eingereichten Unterlagen können keine Schlussfolgerungen aus einem indirekten Vergleich zwischen der CARTITUDE-1- und der LocoMMotion-Studie gezogen werden.

Referenzen

1. **Austin PC.** An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res* 2011;46(3):399-424.
2. **Austin PC, Stuart EA.** Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med* 2015;34(28):3661-3679.
3. **Hernán M, Robins J.** Causal inference: What if (revised November 2022) [online]. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2020. URL: <https://www.hsph.harvard.edu/miguel-hernan/causal-inference-book/>.
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 [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 14.02.2023. [Zugriff: 10.07.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/924/>.
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.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Ciltacabtagene Autoleucel/Carvykti [unveröffentlicht]. 05.06.2023.
8. **Janssen-Cilag.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Ciltacabtagene Autoleucel/Carvykti; Nachreichung nach mündlicher Anhörung [unveröffentlicht]. 03.07.2023.
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 protocol [unveröffentlicht]. 11.04.2018.
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; clinical study report, CARTITUDE-1 [unveröffentlicht]. 21.06.2022.
11. **Janssen Research and Development.** A phase 3, randomized study comparing JNJ-68284528, a chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy directed against BCMA versus pomalidomide, bortezomib and dexamethasone (PVd) or daratumumab, pomalidomide and dexamethasone (DPd) in subjects with relapsed and lenalidomide-refractory multiple myeloma; CARTITUDE-4, clinical protocol [unveröffentlicht]. 25.10.2019.

12. **Janssen Research and Development.** A phase 3, randomized study comparing JNJ-68284528, a chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy directed against BCMA versus pomalidomide, bortezomib and dexamethasone (PVd) or daratumumab, pomalidomide and dexamethasone (DPd) in subjects with relapsed and lenalidomide-refractory multiple myeloma; CARTITUDE-4, clinical study report [unveröffentlicht]. 02.05.2023.
13. **Janssen Research and Development.** A phase 3, randomized study comparing JNJ-68284528, a chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy directed against BCMA versus pomalidomide, bortezomib and dexamethasone (PVd) or daratumumab, pomalidomide and dexamethasone (DPd) in subjects with relapsed and lenalidomide-refractory multiple myeloma; CARTITUDE-4, Zusatzanalysen 1 [unveröffentlicht]. 05.06.2023.
14. **Janssen Research and Development.** A phase 3, randomized study comparing JNJ-68284528, a chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy directed against BCMA versus pomalidomide, bortezomib and dexamethasone (PVd) or daratumumab, pomalidomide and dexamethasone (DPd) in subjects with relapsed and lenalidomide-refractory multiple myeloma; CARTITUDE-4, Zusatzanalysen 2 [unveröffentlicht]. 05.06.2023.
15. **Janssen Research and Development.** A phase 3, randomized study comparing JNJ-68284528, a chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy directed against BCMA versus pomalidomide, bortezomib and dexamethasone (PVd) or daratumumab, pomalidomide and dexamethasone (DPd) in subjects with relapsed and lenalidomide-refractory multiple myeloma; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 28.09.2020.
16. **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.
17. **Li F, Thomas LE, Li F.** Addressing extreme propensity scores via the overlap weights. *Am J Epidemiol* 2019;188(1):250-257.
18. **Petersen ML, Porter KE, Gruber S, Wang Y, van der Laan MJ.** Diagnosing and responding to violations in the positivity assumption. *Stat Methods Med Res* 2012;21(1):31-54.
19. **Raad H, Cornelius V, Chan S, Williamson E, Cro S.** An evaluation of inverse probability weighting using the propensity score for baseline covariate adjustment in smaller population randomised controlled trials with a continuous outcome. *BMC Med Res Methodol* 2020;20(1):70.
20. **Riley RD, Tierney JF, Stewart LA.** Individual participant data meta-analysis: a handbook for healthcare research [online]. John Wiley & Sons; 2021. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119333784>.
21. **Sturmer T, Rothman KJ, Avorn J, Glynn RJ.** Treatment effects in the presence of unmeasured confounding: dealing with observations in the tails of the propensity score distribution--a simulation study. *Am J Epidemiol* 2010;172(7):843-854.

Anhang

Verteilung der Propensity Scores

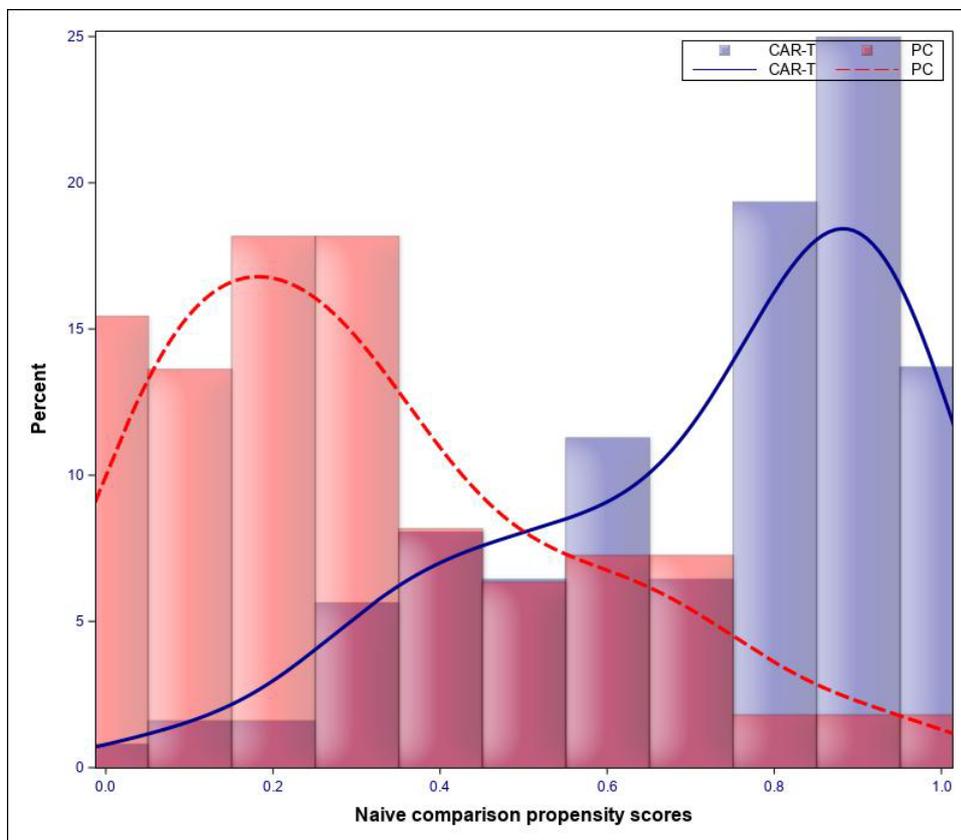


Abbildung 1: Verteilung der Propensity Scores, Hauptadjustierungsset [14]

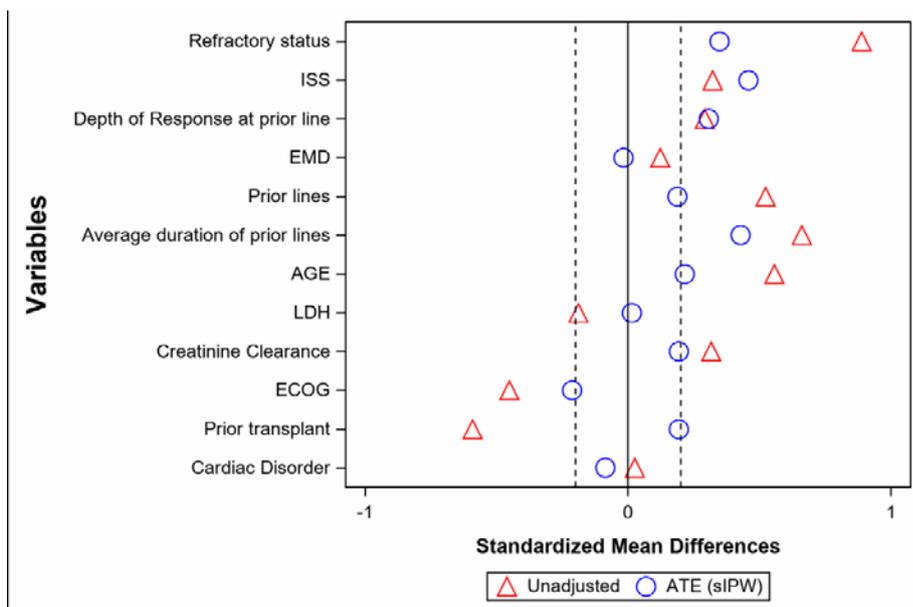


Abbildung 2: Diagnostik der Balanciertheit in der sIPW-Analyse, Hauptadjustierungsset [8]

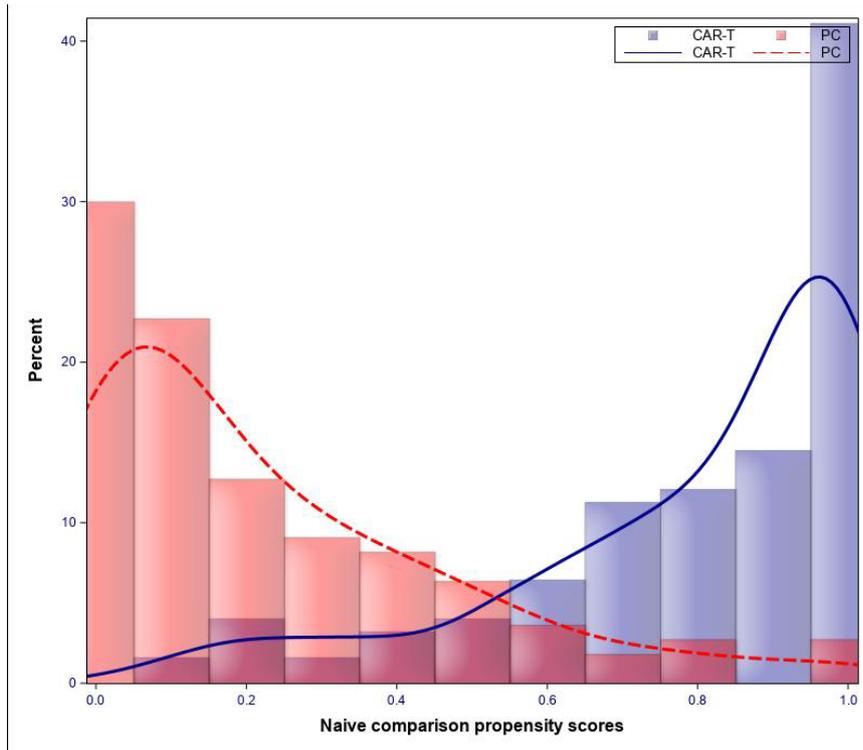


Abbildung 3: Verteilung der Propensity Scores, Sensitivitätsadjustierungsset [14]

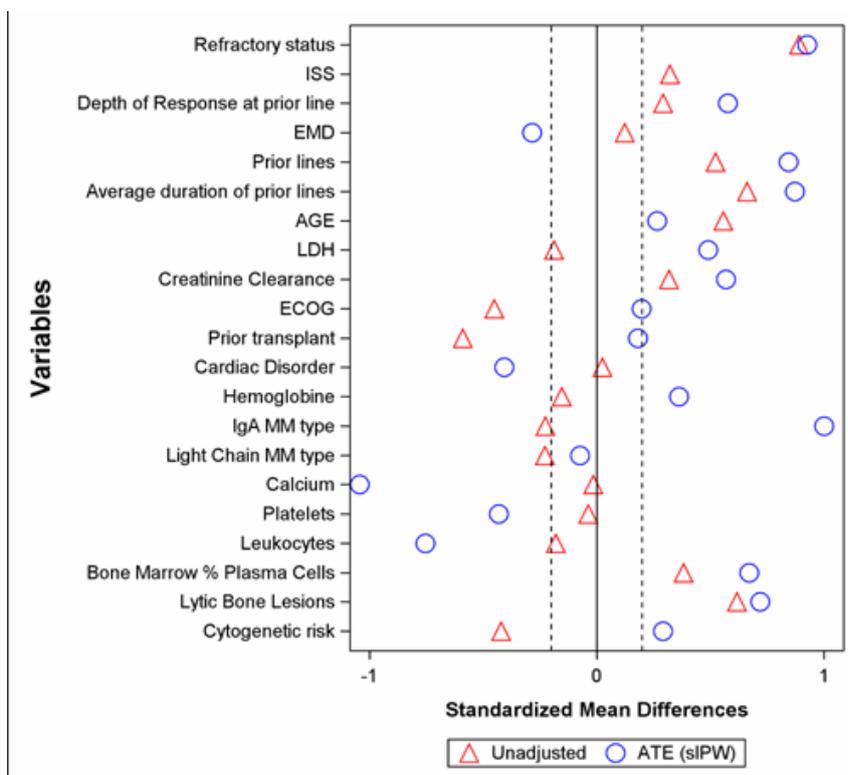


Abbildung 4: Diagnostik der Balanciertheit in der sIPW-Analyse, Sensitivitätsadjustierungsset [8]

Verwendete Confounder

Tabelle 4: Confounderwahl und Einschätzung der Vergleichbarkeit zwischen LocoMMotion und CARTITUDE-1

Confounder	Einschätzung Vergleichbarkeit	Begründung
Refraktäritätsstatus	Gegeben	
ISS	Nicht gegeben	Hohe Anzahl fehlender Daten; unklar, welcher Erhebungszeitpunkt im indirekten Vergleich herangezogen worden ist; deutlich abweichende Werte bei Beta-2-Mikroglobulin
Tiefe des Ansprechens	Gegeben	
EMD	Nicht gegeben	Hohe Anzahl fehlender Werte in LocoMMotion, Verwendung eines Wertes im Zeitraum von 100 Tagen vor Studieneinschluss gegenüber CARTITUDE-1 kurz vor Infusion
Anzahl vorheriger Therapielinien	Gegeben	
Dauer der vorherigen Therapie	Gegeben	(Eindeutig kontinuierliche Variablen sollten als solche ins Modell eingehen.)
Alter	Eingeschränkt gegeben	Eindeutig kontinuierliche Variablen sollten als solche ins Modell eingehen.
LDH	Eingeschränkt gegeben	Messung zum vergleichbaren Zeitpunkt, ca. 22 % fehlende Werte, deutlicher Mittelwertsunterschied in naiver Gegenüberstellung, geht kategoriell ins Modell ein
Kreatinin-Clearance	Eingeschränkt gegeben	Unklarer Erhebungszeitpunkt in LocoMMotion
ECOG	Gegeben	Zwar unterschiedliche/unklare Erhebungszeitpunkte, aber ähnliche Baselinecharakteristika
Vorherige Transplantation	Gegeben	
Herzerkrankung	Eingeschränkt gegeben	Erkrankungen des Herzes Ausschlussgrund für CARTITUDE-1
Hämoglobin	Gegeben	
IgA-MM-Type	Eingeschränkt gegeben	LocoMMotion-Personen konnten zweimal ins Modell eingehen, CARTITUDE-1-Personen nur einmal
Leichtketten-MM-Type		
Kalzium	Gegeben	
Platelets	Gegeben	
Leukozyten	Gegeben	

Confounder	Einschätzung Vergleichbarkeit	Begründung
Anteil Zellen im Knochenmark	Nicht verwertbar	61,5 % fehlende Daten, Erhebungszeitpunkt abweichend zu LocoMMotion
Knochenläsionen		Ca 47 % fehlende Daten, Erhebungszeitpunkt abweichend zu LocoMMotion
Zytogenetisches Risiko		Bei 40 Personen erhoben, Erhebungszeitpunkt abweichend zu LocoMMotion

Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EMD: extramedulläre Erkrankung; IgA: Immunglobulin A; ISS: International Staging System; LDH: Lactatdehydrogenase; MM: Multiples Myelom

Ergebnisse

Tabelle 5: Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben, Hauptadjustierungsset

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion, Naive Analyse Gesamtüberleben, Hauptadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110³⁾
Tod jeglicher Ursache, n (%)	39 (31,5)	64 (58,18)
Zensierungen, n (%) ¹⁾	85 (68,55)	46 (41,82)
Beobachtungszeit (in Monaten) ²⁾ Median	28,55	n. b.
Analysemethode: Naive Analyse, HR [95%-KI] p-Wert	0,37 ⁴⁾ [0,25; 0,56] ⁵⁾ < 0,0001 ⁸⁾	
KM-Median (in Monaten) [95%-KI]	n. e. [31,47; n. e.]	18,60 [14,19; 24,08]
Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion, ATE-Analyse⁶⁾ Gesamtüberleben, Hauptadjustierungsset	ITT-Population N = 126 von 124	LocoMMotion N = 136 von 110
Tod jeglicher Ursache, n (%)	46 (36,1)	98 (74,22)
Zensierungen, n (%) ¹⁾	81 (63,90)	34 (25,78)
Analysemethode: ATE-Analyse ⁹⁾ , HR [95%-KI] p-Wert	0,29 ⁴⁾ [0,20; 0,42] ⁵⁾ < 0,0001 ⁸⁾	
KM-Median (in Monaten) [95%-KI]	n. e. [31,47; n. e.]	8,87 [8,87; 9,69]
Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion, PS-Matching⁷⁾ Gesamtüberleben, Hauptadjustierungsset	ITT-Population N = 48 von 124	LocoMMotion N = 48 von 110
Tod jeglicher Ursache, n (%)	16 (33,33)	30 (62,50)
Zensierungen, n (%) ¹⁾	32 (66,67)	18 (37,50)
Analysemethode: Propensity Score Matching, HR [95%-KI] p-Wert	0,33 ⁴⁾ [0,18; 0,62] 0,0005 ⁸⁾	
KM-Median (in Monaten) [95%-KI]	n. e. [31,47; n. e.]	15,97 [8,87; 24,08]

¹⁾ Es liegen keine Informationen über die Definition der Zensierungsereignisse für den Endpunkt Gesamtüberleben vor.

²⁾ Geschätzt anhand Reverser KM-Methode.

³⁾ LocoMMotion-Kohorte auf Basis des finalen Datenschnitts sowie zusätzlicher Einschlusskriterien. Der Zeitpunkt des finalen Datenschnitts wurde nicht berichtet.

⁴⁾ Auf Basis der eingereichten Unterlagen ist die Aussagekraft des berechneten Effektschätzers unklar.

⁵⁾ Auf Basis der eingereichten Unterlagen ist unklar, ob das 95%-KI die Überdeckungswahrscheinlichkeit einhalten kann oder der wahre Effektschätzer außerhalb des Konfidenzintervalls liegt.

⁶⁾ Als Folge der Gewichtung weicht die tatsächliche Fallzahl von der effektiven Fallzahl ab. Auf Basis der eingereichten Unterlagen ist die erzeugte Pseudopopulation nicht beschreibbar.

⁷⁾ Optimal Matching (1:1) mit einem Caliper von 0,2. Durch die gewählte Analysemethode wird ein Großteil der Ausgangspopulation von der Analyse ausgeschlossen.

⁸⁾ Auf Basis der eingereichten Unterlagen ist die Aussagekraft des berechneten p-Werts unklar.

⁹⁾ Geschätzt durch sIPTW

Abkürzungen: ATE: Average Treatment Effect; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; n. b.: nicht berichtet; n. e.: nicht erreicht; PS: Propensity Score; sIPTW: Stabilized Inverse Probability Treatment Weighting

Tabelle 6: Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben, Sensitivitätsadjustierungsset

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion, Naive Analyse Gesamtüberleben, Sensitivitätsadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110³⁾
Tod jeglicher Ursache, n (%)	39 (31,45)	64 (58,18)
Zensierungen, n (%) ¹⁾	85 (68,55)	46 (41,82)
Beobachtungszeit (in Monaten) ²⁾ Median	28,55	n. b.
Analysemethode: Naive Analyse, HR [95%-KI] p-Wert	0,37 ⁴⁾ [0,25; 0,56] ⁵⁾ < 0,001 ⁸⁾	
KM-Median (in Monaten) [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	18,6 [14,19; 24,08]
Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion, ATE-Analyse⁶⁾ Gesamtüberleben, Sensitivitätsadjustierungsset	ITT-Population N = 105 von 124	LocoMMotion N = 249 von 110
Tod jeglicher Ursache, n (%)	38 (35,95)	216 (87,07)
Zensierungen, n (%) ¹⁾	67 (64,05)	32 (12,93)
Analysemethode: ATE-Schätzer ⁹⁾ , HR [95%-KI] p-Wert	0,20 ⁴⁾ [0,14; 0,29] ⁵⁾ < 0,0001 ⁸⁾	
KM-Median (in Monaten) [95%-KI]	n. e. [28,76; n. e.]	6,47 [6,47; 6,47]
Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion, PS-Matching⁷⁾ Gesamtüberleben, Sensitivitätsadjustierungsset	ITT-Population N = 31 von 124	LocoMMotion N = 31 von 110
Tod jeglicher Ursache, n (%)	7 (22,56)	18 (58,06)
Zensierungen, n (%) ¹⁾	24 (77,42)	13 (41,94)
Analysemethode: Propensity Score Matching, HR [95%-KI] p-Wert	0,24 ⁴⁾ [0,10; 0,57] 0,0014 ⁸⁾	
KM-Median (in Monaten) [95%-KI]	n. e. [31,47; n. e.]	18,07 [8,87; 28,98]

¹⁾ Es liegen keine Informationen über die Definition des Zensierungsereignisses vor.

²⁾ Geschätzt anhand Reverser KM-Methode.

³⁾ LocoMMotion-Kohorte auf Basis eines neuen Datenschnitts sowie zusätzlicher Einschlusskriterien. Der Zeitpunkt des finalen Datenschnitts wurde nicht berichtet.

⁴⁾ Auf Basis der eingereichten Unterlagen ist die Aussagekraft des berechneten Effektschätzers unklar.

⁵⁾ Auf Basis der eingereichten Unterlagen ist unklar, ob das 95%-KI die Überdeckungswahrscheinlichkeit einhalten kann oder der wahre Effektschätzer außerhalb des Konfidenzintervalls liegt.

⁶⁾ Als Folge der Gewichtung weicht die tatsächliche Fallzahl von der effektiven Fallzahl ab. Auf Basis der eingereichten Unterlagen ist die erzeugte Pseudopopulation nicht beschreibbar.

⁷⁾ 1:1 Optimal Matching mit einem Caliper von 0,2. Durch die gewählte Analysemethode wird ein Großteil der Ausgangspopulation von der Analyse ausgeschlossen.

⁸⁾ Auf Basis der eingereichten Unterlagen ist die Aussagekraft des berechneten p-Werts unklar.

⁹⁾ Geschätzt durch sIPTW

Abkürzungen: ATE: Average Treatment Effect; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; n. b.: nicht berichtet; n. e.: nicht erreicht; PS: Propensity Score; sIPTW: Stabilized Inverse Probability Treatment Weighting

Patientencharakteristika des Propensity Score Matchings

Tabelle 7: Beschreibung der Patientencharakteristika der im PS-Matching ein- und ausgeschlossenen Personen, Hauptadjustierungsset

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Hauptadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	PS-Matching Eingeschlossene Population		PS-Matching Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 48	SoC N = 48	Ciltacel N = 76	SoC N = 62
Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	61,65 (9,00)	66,92 (8,964)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Altersgruppe (Jahre), n (%)						
< 65	78 (62,9)	40 (36,4)	25 (52,1)	25 (52,1)	53 (69,7)	15 (24,2)
65 bis 75	37 (29,8)	53 (48,2)	20 (41,7)	17 (35,4)	17 (22,4)	36 (58,1)
≥ 75	9 (7,3)	17 (15,5)	3 (6,3)	6 (12,5)	6 (7,9)	11 (17,7)
Geschlecht, n (%)			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Männlich	71 (57,3)	68 (61,8)				
Weiblich	53 (42,7)	42 (38,2)				
Abstammung (genetisch), n (%)			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Kaukasisch/weiß	82 (66,1)	88 (80)				
Andere	32 (25,8)	4 (3,6)				
Keine Angabe	10 (8,1)	18 (16,4)				
ECOG-PS bei Screening, n (%)		N = 245	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
0	64 (51,6)	65 (26,5)				
1	60 (48,4)	180 (73,5)				
ECOG-PS vor Ciltacel-Infusion (Baseline) ¹⁾ oder LocoMMotion-Baseline, n (%)	n = 106	N=247				
0	46 (43,4)	63 (25,5)	23 (47,9)	21 (43,8)	41 (53,9)	12 (19,4)
1	55 (51,9)	180 (72,9)	25 (52,1)	27 (56,3)	35 (46,1)	50 (80,6)
2	5 (4,7)	3 (1,2)	-	-	-	-
3	0	1 (0,4)	-	-	-	-

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Hauptadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	PS-Matching Eingeschlossene Population		PS-Matching Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 48	SoC N = 48	Ciltacel N = 76	SoC N = 62
<i>ISS-Stadium bei Studieneinschluss²⁾, n (%)</i>	n = 113					
I	32 (28,3)	44 (40)		24 (50)		26 (41,9)
II	21 (18,6)	31 (28,2)		16 (33,3)		20 (32,3)
III	5 (4,4)	22 (20)		8 (16,7)		16 (25,8)
Fehlend	58 (51,3)	13 (11,8)				
<i>ISS-Stadium vor Ciltacel-Infusion¹⁾, n (%)</i>		k. A.				
I	66 (53,2)		23 (47,9)		51 (67,1)	
II	35 (28,2)		17 (35,4)		18 (23,7)	
III	15 (12,1)		8 (16,7)		7 (9,2)	
Fehlend	8 (6,5)					
<i>Myelom-Typ³⁾, n (%)</i>						
Immunglobulin G (IgG)	75 (60,5)	43 (39,1)	-			
Immunglobulin A (IgA)	13 (10,5)	5 (4,5)	4 (8,3)	2 (4,2)	9 (11,8)	3 (4,8)
Leichtketten	25 (20,2)	12 (10,9)	10 (20,8)	8 (18,8)	15 (19,7)	4 (6,5)
Andere	11 (8,9)	33 (30)	44 (79,2)	46 (95,8)	67 (88,2)	59 (95,2)
Unbekannt	0	17 (15,5)				
<i>Zytogenetisches Risiko³⁾⁴⁾⁵⁾, n (%)</i>						
Hohes Risiko	32 (25,8)	36 (32,7) ⁷⁾	11 (22,9)	30 (62,5) ⁷⁾	25 (32,9)	24 (38,7) ⁷⁾
Standardrisiko	74 (59,7)	33 (30) ⁷⁾	37 (77,1)	18 (37,5) ⁷⁾	51 (67,1)	38 (61,3) ⁷⁾
Unbekannt	18 (14,5)	41 (37,3) ⁷⁾	-	-	-	-

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Hauptadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	PS-Matching Eingeschlossene Population		PS-Matching Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 48	SoC N = 48	Ciltacel N = 76	SoC N = 62
<i>Anteil Plasmazellen im Knochenmark vor Ciltacel-Infusion⁴⁾⁶⁾ (Prozent), n (%)</i>						
≤ 30	65 (52,4)	31 (28,2) ⁷⁾	30 (62,5)	36 (75) ⁷⁾	41 (53,9)	44 (71) ⁷⁾
> 30 bis < 60	18 (14,5)	9 (8,2) ⁷⁾	9 (18,8)	8 (16,7) ⁷⁾	14 (18,4)	10 (16,1) ⁷⁾
≥ 60	29 (23,4)	6 (5,5) ⁷⁾	9 (18,8)	4 (8,3) ⁷⁾	21 (27,6)	8 (12,9) ⁷⁾
Unbekannt	12 (9,7)	64 (58,2)	-	-		
<i>Anzahl Knochenläsionen zu Studieneinschluss, n (%)</i>	n = 89					
Keine	28 (22,5)	8 (7,3) ⁷⁾		3 (6,3) ⁷⁾		9 (14,5) ⁷⁾
1–3	15 (12)	9 (8,2) ⁷⁾		5 (10,4) ⁷⁾		9 (14,5) ⁷⁾
4–10	10 (8)	17 (15,5) ⁷⁾		15 (31,3) ⁷⁾		16 (25,8) ⁷⁾
Mehr als 10	36 (29)	27 (24,5) ⁷⁾		25 (52,1) ⁷⁾		28 (45,2) ⁷⁾
Unbekannt	35 (29)	49 (44,5)				
<i>Anzahl Knochenläsionen vor Ciltacel- Infusion¹⁾, n (%)</i>						
Keine	36 (29,0)		12 (25)		25 (32,9)	
1–3	26 (21,0)		14 (29,2)		12 (15,8)	
4–10	17 (13,7)		6 (12,5)		12 (15,8)	
Mehr als 10	42 (33,9)		16 (33,3)		27 (35,5)	
Unbekannt	3 (2,4)					
<i>Extramedulläre Erkrankung zu Studieneinschluss, n (%)</i>	n = 113					
Nein ⁸⁾	112 (99,1)	92 (83,6) ⁷⁾		43 (89,6) ⁷⁾		49 (79) ⁷⁾
Ja	1 (0,9)	18 (16,4) ⁷⁾		5 (10,4) ⁷⁾		13 (21) ⁷⁾

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Hauptadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	PS-Matching Eingeschlossene Population		PS-Matching Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 48	SoC N = 48	Ciltacel N = 76	SoC N = 62
<i>Extramedulläre Erkrankung vor Ciltacel- Infusion¹⁾, n (%)</i>						
Nein	109 (87,9)		43 (89,6)		66 (86,8)	
Ja	15 (12,1)		5 (10,4)		10 (13,2)	
<i>Typ der messbaren Erkrankung, n (%)</i>						
Nur Serum	59 (47,6)	55 (50)				
Serum und Urin	8 (6,5)	6 (5,5)				
Nur Urin	17 (13,7)	7 (6,4)				
Freie Leichtketten	39 (31,5)	42 (38,2)				
Unbekannt	1 (0,8)	0				
<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)					

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Hauptadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	PS-Matching Eingeschlossene Population		PS-Matching Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 48	SoC N = 48	Ciltacel N = 76	SoC N = 62
<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)					
<i>Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m²), n (%)</i>						
< 60	23 (18,5)	24 (21,8) ⁹⁾	9 (18,8)	6 (12,5) ⁹⁾	14 (18,4)	18 (29) ⁹⁾
60–90	44 (35,5)	48 (43,6) ⁹⁾	20 (41,7)	24 (50) ⁹⁾	24 (31,6)	28 (45,2) ⁹⁾
> 90	57 (46,0)	34 (30,9) ⁹⁾	19 (39,6)	18 (37,5) ⁹⁾	38 (50)	16 (25,8) ⁹⁾
<i>Albumin (g/dl), n (%)</i>						
< 3,5	31 (25,0)	23 (20,9) ⁹⁾				
≥ 3,5	93 (75,0)	75 (68,2) ⁹⁾				
Unbekannt	0	12 (10,9)				
Mittelwert (SD)	3,73 (0,53)	4,2 (3,97) ⁹⁾				
<i>Beta-2-Mikroglobulin (mg/l), n (%)</i>						
< 3,5	16 (12,9)	41 (37,3) ⁹⁾				
3,5–5,5	9 (7,3)	15 (13,6) ⁹⁾				
> 5,5	2 (1,6)	9 (8,2) ⁹⁾				
Unbekannt	97 (78,2)	45 (40,9)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Hauptadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	PS-Matching Eingeschlossene Population		PS-Matching Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 48	SoC N = 48	Ciltacel N = 76	SoC N = 62
<i>Lactatdehydrogenase (U/l), n (%)</i>						
< 280	100 (80,6)	60 (54,5)	35 (72,9)	34 (70,8)	65 (85,5)	46 (74,2)
≥ 280	24 (19,4)	28 (25,5)	13 (27,1)	14 (29,2)	11 (14,5)	16 (25,8)
Unbekannt	0	22 (20)	-	-	-	-
Mittelwert (SD)	251,28 (159,69)	291,53 (209,029)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Hämoglobin (g/dl), n (%)</i>						
< 12	91 (73,4)	69 (62,7)	36 (75)	33 (68,8)	55 (72,4)	40 (64,5)
≥ 12	33 (26,6)	37 (33,6)	12 (25)	15 (31,3)	21 (27,6)	22 (35,5)
Unbekannt	0	4 (3,6)	-	-	-	-
Mittelwert (SD)	108,27 (16,62)	111,95 (20,14)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Thrombozyten (µl), n (%)</i>						
< 150.000	53 (42,7)	44 (40)	22 (45,8)	19 (39,6)	31 (40,8)	26 (41,9)
> 150.000	71 (57,3)	63 (57,3)	26 (54,2)	29 (60,4)	45 (59,2)	36 (58,1)
Mittelwert (SD)	169,45 (74,21)	175,66 (84,07)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Leukozyten (nl), n (%)</i>						
< 4	49 (39,5)	31 (28,2)	20 (41,7)	17 (35,4)	29 (38,2)	17 (27,4)
≥ 4	75 (60,5)	76 (69,1)	28 (58,3)	31 (64,6)	47 (61,8)	45 (72,6)
Unbekannt	0	3 (2,7)	-	-	-	-
Mittelwert (SD)	4,56 (1,80)	5,48 (2,62)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>AST (U/l)</i>						
Mittelwert (SD)	24,20 (12,42)	25,49 (14,97)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>ALT (U/l)</i>						
Mittelwert (SD)	21,29 (22,41)	21,6 (12,92)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Hauptadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	PS-Matching Eingeschlossene Population		PS-Matching Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 48	SoC N = 48	Ciltacel N = 76	SoC N = 62
<i>Herzvorererkrankung¹⁰⁾, n (%)</i>						
Ja	28 (22,6)	26 (23,6)	9 (18,8)	10 (20,8)	19 (25)	16 (25,8)
Nein	96 (77,4)	84 (76,4)	39 (81,3)	38 (79,2)	57 (75)	46 (74,2)
<i>Kalzium¹¹⁾ (mmol/l), n (%)</i>						
< 2,6	110 (88,7)	84 (76,4)	44 (91,7)	45 (93,8)	66 (86,8)	52 (83,9)
≥ 2,6	14 (11,3)	13 (11,8)	4 (8,3)	3 (6,3)	10 (13,2)	10 (16,1)
Unbekannt	0	13 (11,8)	-	-	-	-
Mittelwert (SD)	2,39 (0,16)	3,68 (12,55)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>C-reaktives Protein (mg/l)</i>						
Mittelwert (SD)	13,43 (30,92)	14,17 (21,59)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Zeit seit Diagnose (Jahre)¹²⁾</i>						
Median (min; max)	5,7 (1; 18,2)	7,15 (n. b.; n. b.)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Anzahl vorheriger Therapielinien, n (%)</i>						
3	22 (17,7)	22 (20)	11 (22,9)	12 (25)	11 (14,5)	9 (14,5)
4	18 (14,5)	36 (32,7)	11 (22,9)	10 (20,8)	7 (9,2)	27 (43,5)
5	26 (21,0)	22 (20)	12 (25)	8 (16,7)	14 (18,4)	14 (22,6)
≥ 6	58 (46,8)	30 (27,3)	14 (29,2)	18 (37,5)	44 (57,9)	12 (19,4)
<i>Vorherige autologe Stammzelltransplantation, n (%)</i>						
Ja	108 (87,1)	70 (63,6)	40 (83,3)	38 (79,2)	69 (90,8)	32 (51,6)
Nein	16 (12,9)	40 (36,4)	8 (16,7)	10 (20,8)	7 (9,2)	30 (48,4)
<i>Vorherige allogene Stammzelltransplantation, n (%)</i>						
Ja	11 (8,9)	7 (6,4)				
Nein	113 (91,1)	103 (93,6)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Hauptadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	PS-Matching Eingeschlossene Population		PS-Matching Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 48	SoC N = 48	Ciltacel N = 76	SoC N = 62
<i>Zeit seit autologer Stammzelltransplantation (Monate), n (%)</i> Median (min; max)	58,6 (8,2; 200)	77,13 (n. b.; n. b.)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Durchschnittliche mediane Dauer der vorherigen Therapielinie (Monate), n (%)¹³⁾</i>						
< 8	31 (25,0)	6 (5,5)	4 (8,3)	4 (8,3)	27 (35,5)	2 (3,2)
8–12	32 (25,8)	21 (19,1)	12 (25)	14 (29,2)	20 (26,3)	7 (11,3)
12–18	30 (24,2)	34 (30,9)	15 (31,3)	14 (29,2)	15 (19,7)	21 (33,9)
> 18	31 (25,0)	49 (44,5)	17 (35,4)	16 (33,3)	14 (18,4)	32 (51,6)
Median (min; max)	12 (2,3; 33,7)	16,8 (3; 65,2)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Tiefe des Ansprechens auf die vorherige Therapie, n (%)</i>						
< PR	80 (64,5)	50 (45,5)	29 (60,4)	26 (54,2)	55 (72,4)	33 (53,2)
PR/VGPR	32 (25,8)	43 (39,1)	15 (31,3)	17 (35,4)	20 (26,3)	28 (45,2)
≥ CR	5 (4,0)	6 (5,5)	4 (8,3)	5 (10,4)	1 (1,3)	1 (1,6)
Unbekannt	7 (5,6)	11 (10)	-			
<i>Refraktäritätsstatus, n (%)</i>						
< 3-fach	26 (21,0)	64 (58,2)	18 (37,5)	16 (33,3)	8 (10,5)	48 (77,4)
4-fach	42 (33,9)	28 (25,5)	19 (39,6)	19 (39,6)	23 (30,3)	10 (16,1)
≥ 5-fach	56 (45,1)	18 (16,4)	11 (22,9)	13 (27,1)	45 (59,2)	4 (6,5)

¹⁾ Laut Studienprotokoll war der Erhebungszeitpunkt kurz vor Ciltacel-Infusion als Baseline definiert.

²⁾ Berichtet, wenn erhoben, bei 49 % der Personen aus der LocoMMotion-Studie-Gesamtpopulation lag der Wert bei Studieneinschluss vor. Laut Studienbericht wurden die weiteren Werte ergänzt, wenn diese im Studienverlauf vorlagen.

³⁾ Personen aus der LocoMMotion-Kohorte konnten laut Studienbericht mehrmals in die Auswertung eingehen. Beim Myelom-Typ war dies auf Basis der eingereichten Unterlagen in der LocoMMotion-Gesamtpopulation bei 54 Studienpersonen (26,1 %) der Fall.

⁴⁾ Die Werte innerhalb der Auswertungen sind nicht vergleichbar, da die fehlenden Werte mit multipler Imputation ersetzt worden sind und die Missing-at-Random-Annahme als nicht hinreichend dargelegt bewertet wird.

- ⁵⁾ Die verwendete Definition von „hohes Risiko“ weicht potentiell zwischen CARTITUDE-1 und LocoMMotion voneinander ab.
- ⁶⁾ Die Erhebungsmethode der Plasmazellen im Knochenmark unterscheidet sich zwischen CARTITUDE-1 und LocoMMotion. Die Werte der CARTITUDE-1-Studie unterscheiden sich laut Studienbericht je nach Messmethode. Für die LocoMMotion-Kohorte liegt keine Darstellung je nach Messmethode vor bzw. ist die Messmethode nicht berichtet worden. Wurden beide Methoden in der CARTITUDE-1-Studie durchgeführt, sollte in beiden Studien der höhere Wert berichtet werden. Auch in der LocoMMotion-Kohorte sollte der höchste Wert berichtet werden, wenn mehrere Werte vorlagen.
- ⁷⁾ Erhoben innerhalb von 100 Tagen vor Behandlungsbeginn. Auf Basis der eingereichten Unterlagen ist unklar, ob die erforderlichen Parameter zum Krankheitsprogress in der LocoMMotion-Kohorte erfüllt waren.
- ⁸⁾ Die Untersuchung zur extramedullären Erkrankung wurde bei 138 von 248 Personen in der LocoMMotion-Kohorte durchgeführt. Die fehlende Untersuchung wurde als nicht vorhandene extramedulläre Erkrankung gewertet. Der aktuellere Studienbericht zu CARTITUDE-1 verwendet eine (präzisere) Definition der extramedullären Erkrankung. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist unklar, ob in beiden Studien die gleiche Definition angewendet worden ist.
- ⁹⁾ Auf Basis der eingereichten Unterlagen im Studienbericht ist der genaue Erhebungszeitpunkt unklar. Fehlende Werte zum Studieneinschluss konnten im Studienverlauf vom Prüfpersonal bei nachfolgenden Visiten erhoben werden.
- ¹⁰⁾ Herzerkrankungen waren ein Ausschlusskriterium der CARTITUDE-1-Studie (u. a. Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III oder IV, Herzinfarkt \leq 6 Monate vor Studieneinschluss, schwere nicht-ischämische Kardiomyopathie, beeinträchtigte Herzfunktion [LVEF $<$ 45 %]). Die Definition einer Herzerkrankung in der LocoMMotion-Studie ist auf Basis der eingereichten Unterlagen nicht identifizierbar.
- ¹¹⁾ Einschlusskriterium: Korrigierter Kalziumspiegel \leq 12,5 mg/dl (\leq 3,1 mmol/l) oder freie Kalziumionen \leq 6,5 mg/dl (\leq 1,6 mmol/l). Ein korrigierter Wert von $>$ 2,9 mmol/L ist definiert als Hyperkalzämie und ein Hinweis auf Krankheitsprogress. In der CARTITUDE-1-Studie wurde die Erhebung des Kalziumwerts durch ein Zentrallabor durchgeführt. In der LocoMMotion-Studie wurde der Wert im Studienzentrum erhoben und ausgewertet. Nach Amendment 2 der CARTITUDE-1-Studie durfte der Upper Limit Normal gemessen durch Kalziumionen nicht mehr als Alternative zum Kalziumspiegel verwendet werden.
- ¹²⁾ Unklar, welches der korrekte Wert ist. Die Angaben zwischen den Zusatzanalysen und den Dossierangaben weichen voneinander ab. Dargestellt sind die ursprünglichen Dossier-Angaben für die CARTITUDE-1 und für die LocoMMotion-Kohorte die Zeit seit Diagnose auf Basis der neu definierten Population.
- ¹³⁾ Die Dauer der vorherigen Therapielinien wurde im Nachreichungsdokument zur mündlichen Anhörung in Quartile unterteilt: Quartil 1: $<$ 8,16 Monate, Quartil 2: $>$ 8,16 bis 12,24 Monate, Quartil 3: 12,24 bis 17,61 Monate, Quartil 4: $>$ 17,61 Monate). Der genaue Hintergrund für die Einteilung in diese Quartile bleibt auf Basis der eingereichten Unterlagen unklar.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CR: Complete Response; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ISS: International Staging System; ITT: Intention To Treat; k. A.: keine Angabe; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; n. b.: nicht berichtet; NYHA: New York Heart Association; PR: Partial Response; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care; VGPR: Very Good Partial Response

Tabelle 8: Beschreibung der Patientencharakteristika auf Basis des PS-Matchings, Sensitivitätsadjustierungsset

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Sensitivitätsadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	PS-Matching Eingeschlossene Population		PS-Matching Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 31	SoC N = 31	Ciltacel N = 93	SoC N = 79
Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	61,65 (9,00)	66,92 (8,964)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Altersgruppe (Jahre), n (%)						
< 65	78 (62,9)	40 (36,4)	14 (45,2)	16 (51,6)	64 (68,8)	24 (30,4)
65–75	37 (29,8)	53 (48,2)	15 (48,4)	12 (38,7)	22 (23,7)	41 (51,9)
> 75	9 (7,3)	17 (15,5)	2 (6,5)	3 (9,7)	7 (7,5)	14 (17,7)
Geschlecht, n (%)						
Männlich	71 (57,3)	68 (61,8)				
Weiblich	53 (42,7)	42 (3,2)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Abstammung (genetisch), n (%)						
Kaukasisch/weiß	82 (66,1)	88 (80)				
Andere	32 (25,8)	4 (3,6)				
Keine Angabe	10 (8,1)	18 (16,4)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
ECOG-PS bei Screening, n (%)		N = 245				
0	64 (51,6)	65 (26,5)		12 (38,7)		21 (26,6)
1	60 (48,4)	180 (73,5)		19 (61,3)		58 (73,4)
ECOG-PS vor Ciltacel-Infusion ¹⁾ oder LocoMMotion-Baseline, n (%)	n = 106	N = 247				
0	46 (43,4)	63 (25,5)	11 (35,5)		53 (57)	
1	55 (51,9)	180 (72,9)	20 (64,5)		40 (43)	
2	5 (4,7)	3 (1,2)	-			
3	0	1 (0,4)	-			

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Sensitivitätsadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	PS-Matching Eingeschlossene Population		PS-Matching Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 31	SoC N = 31	Ciltacel N = 93	SoC N = 79
<i>ISS-Stadium bei Studieneinschluss²⁾, n (%)</i>	n = 113					
I	32 (28,3)	44 (40)		14 (45,2)		36 (45,6)
II	21 (18,6)	31 (28,2)		12 (38,7)		24 (30,4)
III	5 (4,4)	22 (20)		5 (16,1)		19 (24,1)
Fehlend	58 (51,3)	13 (11,8)				
<i>ISS-Stadium vor Ciltacel-Infusion¹⁾, n (%)</i>						
I	66 (53,2)					
II	35 (28,2)		15 (48,4)		59 (63,4)	
III	15 (12,1)		10 (32,3)		25 (26,9)	
Fehlend	8 (6,5)		6 (19,4)		9 (9,7)	
<i>Myelom-Typ³⁾, n (%)</i>						
Immunglobulin G (IgG)	75 (60,5)	43 (39,1)	-	-	-	-
Immunglobulin A (IgA)	13 (10,5)	5 (4,5)	2 (6,5)	3 (9,7)	11 (11,8)	2 (2,5)
Leichtketten	25 (20,2)	12 (10,9)	6 (19,4)	5 (16,1)	19 (20,4)	8 (10,1)
Andere	11 (8,9)	33 (30)	29 (93,5)	28 (90,3)	82 (88,2)	77 (97,5)
Unbekannt	0	17 (15,5)	-	-	-	-
<i>Zytogenetisches Risiko³⁾⁴⁾⁵⁾, n (%)</i>						
Hohes Risiko	32 (25,8)	36 (32,7) ⁷⁾	13 (41,9)	15 (48,4) ⁷⁾	23 (24,7)	39 (49,4) ⁷⁾
Standardrisiko	74 (59,7)	33 (30) ⁷⁾	18 (51,1)	16 (51,6) ⁷⁾	70 (75,3)	40 (50,6) ⁷⁾
Unbekannt	18 (14,5)	41 (37,3) ⁷⁾	-	-	-	-

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Sensitivitätsadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	PS-Matching Eingeschlossene Population		PS-Matching Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 31	SoC N = 31	Ciltacel N = 93	SoC N = 79
<i>Anteil Plasmazellen im Knochenmark vor Ciltacel-Infusion⁴⁾⁶⁾ (Prozent), n (%)</i>						
≤ 30	65 (52,4)	31 (28,2) ⁷⁾	22 (71)	22 (71) ⁷⁾	49 (52,7)	58 (73,4) ⁷⁾
> 30 bis < 60	18 (14,5)	9 (8,2) ⁷⁾	5 (16,1)	5 (16,1) ⁷⁾	18 (19,4)	13 (16,5) ⁷⁾
≥ 60	29 (23,4)	6 (5,5) ⁷⁾	4 (12,9)	4 (12,9) ⁷⁾	26 (28)	8 (10,1) ⁷⁾
Unbekannt	12 (9,7)	64 (58,2)	-	-	-	-
<i>Anzahl Knochenläsionen zu Studieneinschluss, n (%)</i>	n = 89					
Keine	28 (22,5)	8 (7,3) ⁷⁾		9 (29) ⁷⁾		3 (3,8) ⁷⁾
1–3	15 (12)	9 (8,2) ⁷⁾		2 (6,5) ⁷⁾		12 (15,2) ⁷⁾
4–10	10 (8)	17 (15,5) ⁷⁾		5 (16,1) ⁷⁾		26 (32,9) ⁷⁾
Mehr als 10	36 (29)	27 (24,5) ⁷⁾		15 (48,4) ⁷⁾		38 (48,1) ⁷⁾
Unbekannt	35 (29)	49 (44,5)		-		-
<i>Anzahl Knochenläsionen vor Ciltacel- Infusion⁴⁾, n (%)</i>						
Keine	36 (29,0)		8 (25,8)		29 (31,2)	
1–3	26 (21,0)		6 (19,4)		20 (21,5)	
4–10	17 (13,7)		6 (19,4)		12 (12,9)	
Mehr als 10	42 (33,9)		11 (35,5)		32 (34,4)	
Unbekannt	3 (2,4)		-		-	
<i>Extramedulläre Erkrankung zu Studieneinschluss, n (%)</i>	n = 113					
Nein ⁸⁾	112 (99,1)	92 (83,6) ⁷⁾		28 (90,3) ⁷⁾		64 (81) ⁷⁾
Ja	1 (0,9)	18 (16,4) ⁷⁾		3 (9,7) ⁷⁾		15 (19) ⁷⁾

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Sensitivitätsadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	PS-Matching Eingeschlossene Population		PS-Matching Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 31	SoC N = 31	Ciltacel N = 93	SoC N = 79
<i>Extramedulläre Erkrankung vor Ciltacel- Infusion¹⁾, n (%)</i>						
Nein	109 (87,9)		28 (90,3)		81 (87,1)	
Ja	15 (12,1)		3 (9,7)		12 (12,9)	
<i>Typ der messbaren Erkrankung, n (%)</i>						
Nur Serum	59 (47,6)	55 (50)				
Serum und Urin	8 (6,5)	6 (5,5)				
Nur Urin	17 (13,7)	7 (6,4)				
Freie Leichtketten	39 (31,5)	42 (38,2)				
Unbekannt	1 (0,8)	0				
<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)					

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Sensitivitätsadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	PS-Matching Eingeschlossene Population		PS-Matching Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 31	SoC N = 31	Ciltacel N = 93	SoC N = 79
<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)					
<i>Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m²), n (%)</i>						
< 60	23 (18,5)	24 (21,8) ⁹⁾	7 (22,6)	6 (19,4) ⁹⁾	16 (17,2)	18 (22,8) ⁹⁾
60–90	44 (35,5)	48 (43,6) ⁹⁾	14 (45,2)	14 (45,2) ⁹⁾	30 (32,3)	38 (48,1) ⁹⁾
> 90	57 (46,0)	34 (30,9) ⁹⁾	10 (32,3)	11 (35,5) ⁹⁾	47 (50,5)	23 (29,1) ⁹⁾
<i>Albumin (g/dl), n (%)</i>						
< 3,5	31 (25,0)	23 (20,9)				
≥ 3,5	93 (75,0)	75 (68,2) ⁹⁾				
Unbekannt	0	12 (10,9)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	3,73 (0,53)	4,2 (3,97) ⁹⁾				
<i>Beta-2-Mikroglobulin (mg/l), n (%)</i>						
< 3,5	16 (12,9)	41 (37,3) ⁹⁾				
3,5–5,5	9 (7,3)	15 (13,6) ⁹⁾				
> 5,5	2 (1,6)	9 (8,2) ⁹⁾				
Unbekannt	97 (78,2)	45 (40,9)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Sensitivitätsadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	PS-Matching Eingeschlossene Population		PS-Matching Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 31	SoC N = 31	Ciltacel N = 93	SoC N = 79
<i>Lactatdehydrogenase (U/l), n (%)</i>						
< 280	100 (80,6)	60 (54,5)	26 (83,9)	23 (74,2)	74 (79,6)	57 (72,2)
≥ 280	24 (19,4)	28 (25,5)	5 (16,1)	8 (25,8)	19 (20,4)	22 (27,8)
Unbekannt	0	22 (20)	-	-	-	-
Mittelwert (SD)	251,28 (159,69)	291,53 (209,029)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Hämoglobin (g/dl), n (%)</i>						
< 12	91 (73,4)	69 (62,7)	24 (77,4)	25 (80,6)	67 (72)	48 (60,8)
≥ 12	33 (26,6)	37 (33,6)	7 (22,6)	6 (19,4)	26 (28)	31 (39,2)
Unbekannt	0	4 (3,6)	-	-	-	-
Mittelwert (SD)	108,27 (16,62)	111,95 (20,14)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Thrombozyten (μl), n (%)</i>						
< 150.000	53 (42,7)	44 (40)	17 (54,8)	11 (35,5)	36 (38,7)	34 (43)
> 150.000	71 (57,3)	63 (57,3)	14 (45,2)	20 (64,5)	57 (61,3)	45 (57)
Mittelwert (SD)	169,45 (74,21)	175,66 (84,07)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Leukozyten (nl), n (%)</i>						
< 4	49 (39,5)	31 (28,2)	12 (38,7)	13 (41,9)	37 (39,8)	21 (26,6)
≥ 4	75 (60,5)	76 (69,1)	19 (61,3)	18 (58,1)	56 (60,2)	58 (73,4)
Unbekannt	0	3 (2,7)	-	-	-	-
Mittelwert (SD)	4,56 (1,80)	5,48 (2,62)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>AST (U/l)</i>						
Mittelwert (SD)	24,20 (12,42)	25,49 (14,97)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>ALT (U/l)</i>						
Mittelwert (SD)	21,29 (22,41)	21,6 (12,92)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Sensitivitätsadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	PS-Matching Eingeschlossene Population		PS-Matching Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 31	SoC N = 31	Ciltacel N = 93	SoC N = 79
<i>Herzvor Erkrankung¹⁰⁾, n (%)</i>						
Ja	28 (22,6)	26 (23,6)	7 (22,6)	5 (16,1)	21 (22,6)	21 (26,6)
Nein	96 (77,4)	84 (76,4)	24 (77,4)	26 (83,9)	72 (77,4)	58 (73,4)
<i>Kalzium¹¹⁾ (mmol/l), n (%)</i>						
< 2,6	110 (88,7)	84 (76,4)	26 (83,9)	28 (90,3)	84 (90,3)	69 (87,3)
≥ 2,6	14 (11,3)	13 (11,8)	5 (16,1)	3 (9,7)	9 (9,7)	10 (12,7)
Unbekannt	0	13 (11,8)	-	-	-	-
Mittelwert (SD)	2,39 (0,16)	3,68 (12,55)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>C-reaktives Protein (mg/l)</i>						
Mittelwert (SD)	13,43 (30,92)	14,17 (21,59)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Zeit seit Diagnose (Jahre)¹²⁾</i>						
Median (min; max)	5,7 (1; 18,2)	7,15 (n. b.; n. b.)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Anzahl vorheriger Therapielinien, n (%)</i>						
3	22 (17,7)	22 (20)	7 (22,6)	5 (16,1)	15 (16,1)	16 (20,3)
4	18 (14,5)	36 (32,7)	8 (25,8)	7 (22,6)	10 (10,8)	30 (38)
5	26 (21,0)	22 (20)	5 (16,1)	8 (25,8)	21 (22,6)	14 (17,7)
≥ 6	58 (46,8)	30 (27,3)	11 (35,5)	11 (35,5)	47 (50,5)	19 (24,1)
<i>Vorherige autologe Stammzelltransplantation, n (%)</i>						
Ja	108 (87,1)	70 (63,6)	25 (80,6)	24 (77,4)	84 (90,3)	46 (58,2)
Nein	16 (12,9)	40 (36,4)	6 (19,4)	7 (22,6)	9 (9,7)	33 (41,8)
<i>Vorherige allogene Stammzelltransplantation, n (%)</i>						
Ja	11 (8,9)	7 (6,4)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Nein	113 (91,1)	103 (93,6)				

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Sensitivitätsadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	PS-Matching Eingeschlossene Population		PS-Matching Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 31	SoC N = 31	Ciltacel N = 93	SoC N = 79
<i>Zeit seit autologer Stammzelltransplantation (Monate), n (%)</i> Median (min; max)	58,6 (8,2; 200)	77,13 (n. b.; n. b.)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Durchschnittliche mediane Dauer der vorherigen Therapielinie (Monate)¹³⁾, n (%)</i>						
< 8	31 (25,0)	6 (5,5)	5 (16,1)	3 (9,7)	26 (28)	3 (3,8)
8–12	32 (25,8)	21 (19,1)	7 (22,6)	7 (22,6)	25 (26,9)	14 (17,7)
12–18	30 (24,2)	34 (30,9)	9 (29)	12 (38,7)	21 (22,6)	23 (29,1)
> 18	31 (25,0)	49 (44,5)	10 (32,3)	9 (29)	21 (22,6)	39 (49,4)
Median (min; max)	12 (2,3; 33,7)	16,8 (3; 65,2)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Tiefe des Ansprechens auf die vorherige Therapie, n (%)</i>						
< PR	80 (64,5)	50 (45,5)	20 (64,5)	23 (74,2)	64 (84)	36 (45,6)
PR/VGPR	32 (25,8)	43 (39,1)	8 (25,8)	7 (22,6)	27 (29)	24 (30,4)
≥ CR	5 (4,0)	6 (5,5)	3 (9,7)	1 (3,6)	2 (2,2)	19 (24,1)
Unbekannt	7 (5,6)	11 (10)	-	-	-	-
<i>Refraktäritätsstatus, n (%)</i>						
< 3-fach	26 (21,0)	64 (58,2)	14 (45,2)	9 (29)	12 (12,9)	55 (69,6)
4-fach	42 (33,9)	28 (25,5)	9 (29)	11 (35,5)	33 (35,5)	18 (22,8)
≥ 5-fach	56 (45,1)	18 (16,4)	8 (25,8)	11 (35,5)	48 (51,6)	6 (7,6)

¹⁾ Laut Studienprotokoll war der Erhebungszeitpunkt kurz vor Ciltacel-Infusion als Baseline definiert.

²⁾ Berichtet, wenn erhoben, bei 49 % der Personen aus der LocoMMotion-Studie-Gesamtpopulation lag der Wert bei Studieneinschluss vor. Laut Studienbericht wurden die weiteren Werte ergänzt, wenn diese im Studienverlauf vorlagen.

- ³⁾ Personen aus der LocoMMotion-Kohorte konnten laut Studienbericht mehrmals in die Auswertung eingehen. Beim Myelom-Typ war dies auf Basis der eingereichten Unterlagen in der LocoMMotion-Gesamtpopulation bei 54 Studienpersonen (26,1 %) der Fall.
- ⁴⁾ Die Werte innerhalb der Auswertungen sind nicht vergleichbar, da die fehlenden Werte mit multipler Imputation ersetzt worden sind und die Missing-at-Random-Annahme als nicht hinreichend dargelegt bewertet wird.
- ⁵⁾ Die verwendete Definition von „hohes Risiko“ weicht potentiell zwischen CARTITUDE-1 und LocoMMotion voneinander ab.
- ⁶⁾ Die Erhebungsmethode der Plasmazellen im Knochenmark unterscheidet sich zwischen CARTITUDE-1 und LocoMMotion. Die Werte der CARTITUDE-1-Studie unterscheiden sich laut Studienbericht je nach Messmethode. Für die LocoMMotion-Kohorte liegt keine Darstellung je nach Messmethode vor bzw. ist die Messmethode nicht berichtet worden. Wurden beide Methoden in der CARTITUDE-1-Studie durchgeführt, sollte in beiden Studien der höhere Wert berichtet werden. Auch in der LocoMMotion-Kohorte sollte der höchste Wert berichtet werden, wenn mehrere Werte vorlagen.
- ⁷⁾ Erhoben innerhalb von 100 Tagen vor Behandlungsbeginn. Auf Basis der eingereichten Unterlagen ist unklar, ob die erforderlichen Parameter zum Krankheitsprogress in der LocoMMotion-Kohorte erfüllt waren.
- ⁸⁾ Die Untersuchung zur extramedullären Erkrankung wurde bei 138 von 248 Personen in der LocoMMotion-Kohorte durchgeführt. Die fehlende Untersuchung wurde als nicht vorhandene extramedulläre Erkrankung gewertet. Der aktuellere Studienbericht zu CARTITUDE-1 verwendet eine (präzisere) Definition der extramedullären Erkrankung. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist unklar, ob in beiden Studien die gleiche Definition angewendet worden ist.
- ⁹⁾ Auf Basis der eingereichten Unterlagen im Studienbericht ist der genaue Erhebungszeitpunkt unklar. Fehlende Werte zum Studieneinschluss konnten im Studienverlauf vom Prüfpersonal bei nachfolgenden Visiten erhoben werden.
- ¹⁰⁾ Herzerkrankungen waren ein Ausschlusskriterium der CARTITUDE-1-Studie (u. a. Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III oder IV, Herzinfarkt ≤ 6 Monate vor Studieneinschluss, schwere nicht-ischämische Kardiomyopathie, beeinträchtigte Herzfunktion [LVEF < 45 %]). Die Definition einer Herzerkrankung in der LocoMMotion-Studie ist auf Basis der eingereichten Unterlagen nicht identifizierbar.
- ¹¹⁾ Einschlusskriterium: Korrigierter Kalziumspiegel $\leq 12,5$ mg/dl ($\leq 3,1$ mmol/l) oder freie Kalziumionen $\leq 6,5$ mg/dl ($\leq 1,6$ mmol/l). Ein korrigierter Wert von $>2,9$ mmol/l ist definiert als Hyperkalzämie und ein Hinweis auf Krankheitsprogress. In der CARTITUDE-1-Studie wurde die Erhebung des Kalziumwerts durch ein Zentrallabor durchgeführt. In der LocoMMotion-Studie wurde der Wert im Studienzentrum erhoben und ausgewertet. Nach Amendment 2 der CARTITUDE-1-Studie durfte der Upper Limit Normal gemessen durch Kalziumionen nicht mehr als Alternative zum Kalziumspiegel verwendet werden.
- ¹²⁾ Unklar, welches der korrekte Wert ist. Die Angaben zwischen den Zusatzanalysen und den Dossierangaben weichen voneinander ab. Dargestellt sind die ursprünglichen Dossier-Angaben für die CARTITUDE-1 und für die LocoMMotion-Kohorte die Zeit seit Diagnose auf Basis der neu definierten Population.
- ¹³⁾ Die Dauer der vorherigen Therapielinien wurde im Nachrechnungsdokument zur mündlichen Anhörung in Quartile unterteilt: Quartil 1: $< 8,16$ Monate, Quartil 2: $> 8,16$ bis $12,24$ Monate, Quartil 3: $12,24$ bis $17,61$ Monate, Quartil 4: $> 17,61$ Monate). Der genaue Hintergrund für die Einteilung in diese Quartile bleibt auf Basis der eingereichten Unterlagen unklar.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CR: Complete Response; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ISS: International Staging System; ITT: Intention To Treat; k. A.: keine Angabe; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; n. b.: nicht berichtet; NYHA: New York Heart Association; PR: Partial Response; PS: Propensity Score; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care; VGPR: Very Good Partial Response

Unterschiede in den Patientencharakteristika (PS-Matching)

Tabelle 9: (Augenscheinliche) Unterschiede auf Basis der eingereichten Patientencharakteristika des PS-Matchings, Hauptadjustierungsset

	Eingeschlossene Ciltacel-Personen (N = 48)	Eingeschlossene LocoMMotion-Personen (N = 48)	Ausgeschlossene LocoMMotion-Personen (N = 62)
Eingeschlossene Ciltacel-Personen (N = 48)	-	Knochenläsionen, Zytogenetisches Risiko	Refraktäritätsstatus, vorherige Therapielinien, Dauer der vorherigen Therapien, Alter, Kreatinin- Clearance, ECOG, vorherige Auto-SZT, Leichtketten-Myelom, Leukozyten, Knochenläsionen, Zytogenetisches Risiko
Ausgeschlossene Ciltacel-Personen (N = 76)	Refraktäritätsstatus, ISS, vorherige Therapielinien, Dauer der vorherigen Therapien, Alter	Refraktäritätsstatus, ISS, Tiefe des Ansprechens, vorherige Therapielinien, Dauer der vorherigen Therapien, LDH, Kreatinin-Clearance, Plasmazellen im Knochenmark, Knochenläsionen, Zytogenetisches Risiko	Refraktäritätsstatus, ISS, Tiefe des Ansprechens, vorherige Therapielinien, Dauer der vorherigen Therapien, Alter, Kreatinin-Clearance, ECOG, vorherige Auto-SZT, Leichtketten-Myelom, Plasmazellen im Knochenmark, Knochenläsionen
Eingeschlossene LocoMMotion-Personen (N = 48)	-	-	Refraktäritätsstatus, vorherige Therapielinien, Dauer der vorherigen Therapien, Alter, ECOG, vorherige Auto-SZT, Zytogenetisches Risiko

Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ISS: International Staging System; LDH: Lactatdehydrogenase; PS: Propensity Score; SZT: Stammzelltherapie

Tabelle 10: (Augenscheinliche) Unterschiede auf Basis der eingereichten Patientencharakteristika des PS-Matchings, Sensitivitätsadjustierungsset

	Eingeschlossene Ciltacel-Personen (N = 31)	Eingeschlossene LocoMMotion-Personen (N = 31)	Ausgeschlossene LocoMMotion-Personen (N = 79)
Eingeschlossene Ciltacel-Personen (N = 31)	-	Refraktäritätsstatus	Refraktäritätsstatus, Tiefe des Ansprechens, EMD, vorherige Therapien, Dauer der vorherigen Therapien, Alter, vorherige Auto-SZT, Hämoglobin, Knochenläsionen
Ausgeschlossene Ciltacel-Personen (N = 93)	Refraktäritätsstatus, ISS, Vorherige Therapielinien, Alter, Kreatinin-Clearance, ECOG, Thrombozyten, Plasmazellen im Knochenmark, Zytogenetisches Risiko	Refraktäritätsstatus, ISS, vorherige Therapien, Dauer der vorherigen Therapien, Alter, Kreatinin-Clearance, ECOG, Plasmazellen im Knochenmark, Knochenläsionen, Zytogenetisches Risiko	Refraktäritätsstatus, ISS, Tiefe des vorherigen Ansprechens, vorherige Therapien, Dauer der vorherigen Therapien, Alter, Kreatinin-Clearance, ECOG, vorherige Auto-SZT, Plasmazellen im Knochenmark, Knochenläsionen, Zytogenetisches Risiko
Eingeschlossene LocoMMotion-Personen (N = 31)	-	-	Refraktäritätsstatus, Tiefe des vorherigen Ansprechens, Dauer der vorherigen Therapien, Alter, vorherige Auto-SZT, Hämoglobin, Leukozyten, Knochenläsionen

Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EMD: extramedulläre Erkrankung; ISS: International Staging System; PS: Propensity Score; SZT: Stammzelltherapie

Patientencharakteristika der sIPTW-Analysen

Tabelle 11: Darstellung der Patientencharakteristika der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion auf Basis der sIPTW-Auswertungen im Hauptadjustierungsset

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Hauptadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	sIPTW Eingeschlossene Population		sIPTW Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 89	SoC N = 58	Ciltacel N = 33	SoC N = 44
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD)	61,65 (9,00)	66,92 (8,964)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>						
< 65	78 (62,9)	40 (36,4)	56 (61,5)	32 (48,5)	22 (66,7)	8 (18,2)
65–75	37 (29,8)	53 (48,2)	27 (29,7)	26 (39,4)	10 (30,3)	27 (61,4)
> 75	9 (7,3)	17 (15,5)	8 (8,8)	8 (12,1)	1 (3)	9 (20,5)
<i>Geschlecht, n (%)</i>			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Männlich	71 (57,3)	68 (61,8)				
Weiblich	53 (42,7)	42 (3,2)				
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Kaukasisch/weiß	82 (66,1)	88 (80)				
Andere	32 (25,8)	4 (3,6)				
Keine Angabe	10 (8,1)	18 (16,4)				
<i>ECOG-PS bei Screening, n (%)</i>		N = 245	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
0	64 (51,6)	65 (26,5)				
1	60 (48,4)	180 (73,5)				

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Hauptadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	sIPTW Eingeschlossene Population		sIPTW Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 89	SoC N = 58	Ciltacel N = 33	SoC N = 44
<i>ECOG-PS vor Ciltacel-Infusion (Baseline) oder LocoMMotion-Baseline, n (%)</i>	n = 106	N = 247				
0	46 (43,4)	63 (25,5)	42 (46,2)	26 (39,4)	22 (66,7)	7 (15,9)
1	55 (51,9)	180 (72,9)	49 (53,8)	40 (60,6)	11 (33,3)	37 (84,1)
2	5 (4,7)	3 (1,2)				
3	0	1 (0,4)				
<i>ISS-Stadium bei Studieneinschluss²⁾, n (%)</i>	n = 113					
I	32 (28,3)	44 (40)		36 (54,5)		14 (31,8)
II	21 (18,6)	31 (28,2)		18 (27,3)		18 (40,9)
III	5 (4,4)	22 (20)		12 (18,2)		12 (27,3)
Fehlend	58 (51,3)	13 (11,8)				
<i>ISS-Stadium vor Ciltacel-Infusion (Baseline), n (%)</i>						
I	66 (53,2)	k. A.	54 (59,3)		20 (60,6)	
II	35 (28,2)		25 (27,5)		10 (30,3)	
III	15 (12,1)		12 (13,2)		3 (9,1)	
Fehlend	8 (6,5)					
<i>Myelom-Typ³⁾, n (%)</i>						
Immunglobulin G (IgG)	75 (60,5)	43 (39,1)	-	-	-	-
Immunglobulin A (IgA)	13 (10,5)	5 (4,5)	9 (9,9)	3 (4,5)	4 (12,1)	2 (4,5)
Leichtketten	25 (20,2)	12 (10,9)	14 (15,4)	8 (13,6)	11 (33,3)	4 (9,1)
Andere	11 (8,9)	33 (30)	82 (90,1)	63 (95,5)	29 (87,9)	42 (95,5)
Unbekannt	0	17 (15,5)		-	-	-

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Hauptadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	sIPTW Eingeschlossene Population		sIPTW Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 89	SoC N = 58	Ciltacel N = 33	SoC N = 44
Zytopogenetisches Risiko ³⁾⁴⁾⁵⁾ , n (%)						
Hohes Risiko	32 (25,8)	36 (32,7) ⁷⁾	27 (29,7)	39 (59,1)	9 (27,3)	15 (34,1)
Standardrisiko	74 (59,7)	33 (30) ⁷⁾	64 (70,3)	27 (40,9)	24 (72,7)	29 (65,9)
Unbekannt	18 (14,5)	41 (37,3) ⁷⁾				
Anteil Plasmazellen im Knochenmark vor Ciltacel-Infusion ⁴⁾⁶⁾ (Prozent), n (%)						
≤ 30	65 (52,4)	31 (28,2) ⁷⁾	53 (58,2)	51 (77,3) ⁷⁾	18 (54,5)	29 (65,9) ⁷⁾
> 30 bis < 60	18 (14,5)	9 (8,2) ⁷⁾	17 (18,7)	10 (15,2) ⁷⁾	6 (18,2)	8 (18,2) ⁷⁾
≥ 60	29 (23,4)	6 (5,5) ⁷⁾	21 (23,1)	5 (7,6) ⁷⁾	9 (27,3)	7 (15,9) ⁷⁾
Unbekannt	12 (9,7)	64 (58,2)				
Anzahl Knochenläsionen zu Studieneinschluss, n (%)	n = 89					
Keine	28 (22,5)	8 (7,3) ⁷⁾		6 (9,1) ⁷⁾		6 (13,6) ⁷⁾
1–3	15 (12)	9 (8,2) ⁷⁾		8 (12,1) ⁷⁾		6 (13,6) ⁷⁾
4–10	10 (8)	17 (15,5) ⁷⁾		19 (28,8) ⁷⁾		12 (27,3) ⁷⁾
Mehr als 10	36 (29)	27 (24,5) ⁷⁾		33 (50) ⁷⁾		20 (45,5) ⁷⁾
Unbekannt	35 (29)	49 (44,5)				
Anzahl Knochenläsionen vor Ciltacel- Infusion ¹⁾ , n (%)		k. A.				
Keine	36 (29,0)		30 (33)		7 (21,2)	
1–3	26 (21,0)		18 (19,8)		8 (24,2)	
4–10	17 (13,7)		12 (13,2)		6 (18,2)	
Mehr als 10	42 (33,9)		31 (34,1)		12 (36,4)	
Unbekannt	3 (2,4)					

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Hauptadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	sIPTW Eingeschlossene Population		sIPTW Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 89	SoC N = 58	Ciltacel N = 33	SoC N = 44
<i>Extramedulläre Erkrankung zu Studieneinschluss, n (%)</i>	n = 113					
Nein ⁸⁾	112 (99,1)	92 (83,6) ⁷⁾		60 (90,9) ⁷⁾		32 (72,7) ⁷⁾
Ja	1 (0,9)	18 (16,4) ⁷⁾		6 (9,1) ⁷⁾		12 (27,3) ⁷⁾
<i>Extramedulläre Erkrankung vor Ciltacel- Infusion¹⁾, n (%)</i>		k. A.				
Nein	109 (87,9)		80 (87,9)		29 (87,9)	
Ja	15 (12,1)		11 (12,1)		4 (12,1)	
<i>Typ der messbaren Erkrankung, n (%)</i>			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Nur Serum	59 (47,6)	55 (50)				
Serum und Urin	8 (6,5)	6 (5,5)				
Nur Urin	17 (13,7)	7 (6,4)				
Freie Leichtketten	39 (31,5)	42 (38,2)				
Unbekannt	1 (0,8)	0				
<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)					

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Hauptadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	sIPTW Eingeschlossene Population		sIPTW Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 89	SoC N = 58	Ciltacel N = 33	SoC N = 44
<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)					
Vergrößerung < 25 %	30 (24,2)					
Keine Veränderung	2 (1,6)					
Verringerung	35 (28,2)					
Verringerung um ≥ 50 %	16 (12,9)					
Verringerung < 50 %	19 (15,3)					
Nicht ermittelbar	2 (1,6)					
<i>Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m²), n (%)</i>						
< 60	23 (18,5)	24 (21,8) ⁹⁾	14 (15,4)	11 (16,7) ⁹⁾	9 (27,3)	13 (29,5) ⁹⁾
60–90	44 (35,5)	48 (43,6) ⁹⁾	36 (39,6)	30 (45,5) ⁹⁾	8 (24,2)	22 (50) ⁹⁾
> 90	57 (46,0)	34 (30,9) ⁹⁾	41 (45,1)	25 (37,9) ⁹⁾	16 (48,5)	9 (20,5) ⁹⁾
<i>Albumin (g/dl), n (%)</i>						
< 3,5	31 (25,0)	23 (20,9) ⁹⁾	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
≥ 3,5	93 (75,0)	75 (68,2) ⁹⁾				
Unbekannt	0	12 (10,9) ⁹⁾				
Mittelwert (SD)	3,73 (0,53)	4,2 (3,97)				

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Hauptadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	sIPTW Eingeschlossene Population		sIPTW Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 89	SoC N = 58	Ciltacel N = 33	SoC N = 44
<i>Beta-2-Mikroglobulin (mg/l), n (%)</i>						
< 3,5	16 (12,9)	41 (37,3) ⁹⁾	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
3,5–5,5	9 (7,3)	15 (13,6) ⁹⁾				
> 5,5	2 (1,6)	9 (8,2) ⁹⁾				
Unbekannt	97 (78,2)	45 (40,9)				
<i>Lactatdehydrogenase (U/l), n (%)</i>						
< 280	100 (80,6)	60 (54,5)	71 (78)	48 (72,7)	29 (87,9)	32 (72,7)
≥ 280	24 (19,4)	28 (25,5)	20 (22)	18 (27,3)	4 (12,1)	12 (27,3)
Unbekannt	0	22 (20)	-	-	-	-
Mittelwert (SD)	251,28 (159,69)	291,53 (209,029)	-	-	-	-
<i>Hämoglobin (g/dl), n (%)</i>						
< 12	91 (73,4)	69 (62,7)	67 (73,6)	41 (62,1)	24 (72,7)	32 (72,7)
≥ 12	33 (26,6)	37 (33,6)	24 (26,4)	25 (37,9)	9 (27,3)	12 (27,3)
Unbekannt	0	4 (3,6)	-	-	-	-
Mittelwert (SD)	108,27 (16,62)	111,95 (20,14)	-	-	-	-
<i>Thrombozyten (μl), n (%)</i>						
< 150.000	53 (42,7)	44 (40)	39 (42,9)	27 (40,9)	14 (42,4)	18 (40,9)
> 150.000	71 (57,3)	63 (57,3)	52 (57,1)	39 (59,1)	19 (57,6)	26 (59,1)
Unbekannt	0	3 (2,7)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	169,45 (74,21)	175,66 (84,07)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Hauptadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	sIPTW Eingeschlossene Population		sIPTW Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 89	SoC N = 58	Ciltacel N = 33	SoC N = 44
<i>Leukozyten (nl), n (%)</i>						
< 4	49 (39,5)	31 (28,2)	36 (39,6)	22 (33,3)	13 (39,4)	12 (27,3)
≥ 4	75 (60,5)	76 (69,1)	55 (60,4)	44 (66,7)	20 (60,6)	32 (72,7)
Unbekannt	0	3 (2,7)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	4,56 (1,80)	5,48 (2,63)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>AST (U/l)</i>						
Mittelwert (SD)	24,20 (12,42)	25,49 (14,97)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>ALT (U/l)</i>						
Mittelwert (SD)	21,29 (22,41)	21,6 (12,92)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Herzvorererkrankung¹⁰⁾, n (%)</i>						
Ja	28 (22,6)	26 (23,6)	21 (23,1)	13 (19,7)	7 (21,2)	13 (29,5)
Nein	96 (77,4)	84 (76,4)	70 (76,9)	53 (80,3)	26 (78,8)	31 (70,5)
<i>Kalzium¹¹⁾ (mmol/l), n (%)</i>						
< 2,6	110 (88,7)	84 (76,4)	80 (87,9)	63 (95,5)	30 (90,9)	34 (77,3)
≥ 2,6	14 (11,3)	13 (11,8)	11 (12,1)	3 (4,5)	3 (9,1)	10 (22,7)
Unbekannt	0	13 (11,8)	-	k. A.	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	2,39 (0,16)	3,68 (12,56)	-	k. A.	k. A.	k. A.
<i>C-reaktives Protein (mg/l)</i>						
Mittelwert (SD)	13,43 (30,92)	14,17 (21,59)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Zeit seit Diagnose (Jahre)¹²⁾</i>						
Median (min; max)	5,7 (1; 18,2)	7,15 (n. b.; n. b.)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Hauptadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	sIPTW Eingeschlossene Population		sIPTW Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 89	SoC N = 58	Ciltacel N = 33	SoC N = 44
<i>Anzahl vorheriger Therapielinien, n (%)</i>						
3	22 (17,7)	22 (20)	18 (19,8)	16 (24,2)	4 (12,1)	5 (11,4)
4	18 (14,5)	36 (32,7)	14 (15,4)	16 (24,2)	4 (12,1)	21 (47,4)
5	26 (21,0)	22 (20)	21 (23,1)	15 (22,7)	5 (15,2)	7 (15,9)
≥ 6	58 (46,8)	30 (27,3)	38 (41,8)	19 (28,8)	20 (60,6)	11 (25)
<i>Vorherige autologe Stammzelltransplantation, n (%)</i>						
Ja	108 (87,1)	70 (63,6)	80 (87,9)	49 (74,2)	29 (87,9)	21 (47,7)
Nein	16 (12,9)	40 (36,4)	11 (12,1)	17 (25,8)	4 (12,1)	23 (52,3)
<i>Vorherige allogene Stammzelltransplantation, n (%)</i>						
Ja	11 (8,9)	7 (6,4)				
Nein	113 (91,1)	103 (93,6)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Zeit seit autologer Stammzelltransplantation (Monate), n (%)</i>						
Median (min; max)	58,6 (8,2; 200)	77,13 (n. b.; n. b.)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Hauptadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	sIPTW		sIPTW	
			Eingeschlossene Population		Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 89	SoC N = 58	Ciltacel N = 33	SoC N = 44
<i>Durchschnittliche mediane Dauer der vorherigen Therapielinie (Monate)¹³⁾, n (%)</i>						
< 8	31 (25,0)	6 (5,5)	12 (13,2)	4 (6,1)	19 (57,6)	2 (4,5)
8–12	32 (25,8)	21 (19,1)	29 (31,9)	15 (22,7)	3 (9,1)	6 (13,6)
12–18	30 (24,2)	34 (30,9)	23 (25,3)	22 (33,3)	7 (21,2)	13 (29,5)
> 18	31 (25,0)	49 (44,5)	27 (29,7)	25 (37,9)	4 (12,1)	23 (52,3)
Median (min; max)	12 (2,3; 33,7)	16,8 (3; 65,2)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Tiefe des Ansprechens auf die vorherige Therapie, n (%)</i>						
< PR	80 (64,5)	50 (45,5)	60 (65,9)	38 (57,6)	24 (72,7)	21 (47,7)
PR/VGPR	32 (25,8)	43 (39,1)	26 (28,6)	23 (34,8)	9 (27,3)	22 (50)
≥ CR	5 (4,0)	6 (5,5)	5 (5,5)	5 (7,6)	0	1 (2,3)
Unbekannt	7 (5,6)	11 (10)				
<i>Refraktäritätsstatus, n (%)</i>						
< 3-fach	26 (21,0)	64 (58,2)	23 (25,3)	30 (45,5)	34 (9,1)	34 (77,3)
4-fach	42 (33,9)	28 (25,5)	34 (37,4)	23 (34,8)	8 (24,2)	6 (13,6)
≥ 5-fach	56 (45,1)	18 (16,4)	34 (37,4)	13 (19,7)	22 (66,7)	4 (9,1)

¹⁾ Laut Studienprotokoll war der Erhebungszeitpunkt kurz vor Ciltacel-Infusion als Baseline definiert.

²⁾ Berichtet, wenn erhoben, bei 49 % der Personen aus der LocoMMotion-Gesamtpopulation lag der Wert bei Studieneinschluss vor. Laut Studienbericht wurden die weiteren Werte ergänzt, wenn diese im Studienverlauf vorlagen.

³⁾ Personen aus der LocoMMotion-Kohorte konnten laut Studienbericht mehrmals in die Auswertung eingehen. Beim Myelom-Typ war dies auf Basis der eingereichten Unterlagen in der LocoMMotion-Gesamtpopulation bei 54 Studienpersonen (26,1 %) der Fall.

⁴⁾ Die Werte innerhalb der Auswertungen sind nicht vergleichbar, da die fehlenden Werte mit multipler Imputation ersetzt worden sind und die Missing-at-Random-Annahme als nicht hinreichend dargelegt bewertet wird.

⁵⁾ Die verwendete Definition von „hohes Risiko“ weicht potentiell zwischen CARTITUDE-1 und LocoMMotion voneinander ab.

- ⁶⁾ Die Erhebungsmethode der Plasmazellen im Knochenmark unterscheidet sich zwischen CARTITUDE-1 und LocoMMotion. Die Werte der CARTITUDE-1-Studie unterscheiden sich laut Studienbericht je nach Messmethode. Für die LocoMMotion-Kohorte liegt keine Darstellung je nach Messmethode vor bzw. ist die Messmethode nicht berichtet worden. Wurden beide Methoden in der CARTITUDE-1-Studie durchgeführt, sollte in beiden Studien der höhere Wert berichtet werden. Auch in der LocoMMotion-Kohorte sollte der höchste Wert berichtet werden, wenn mehrere Werte vorlagen.
- ⁷⁾ Erhoben innerhalb von 100 Tagen vor Behandlungsbeginn. Auf Basis der eingereichten Unterlagen ist unklar, ob die erforderlichen Parameter zum Krankheitsprogress in der LocoMMotion-Kohorte erfüllt waren.
- ⁸⁾ Die Untersuchung zur extramedullären Erkrankung wurde bei 138 von 248 Personen in der LocoMMotion-Kohorte durchgeführt. Die fehlende Untersuchung wurde als nicht vorhandene extramedulläre Erkrankung gewertet. Der aktuellere Studienbericht zu CARTITUDE-1 verwendet eine (präzisere) Definition der extramedullären Erkrankung. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist unklar, ob in beiden Studien die gleiche Definition angewendet worden ist.
- ⁹⁾ Auf Basis der eingereichten Unterlagen im Studienbericht ist der genaue Erhebungszeitpunkt unklar. Fehlende Werte zum Studieneinschluss konnten im Studienverlauf vom Prüfpersonal bei nachfolgenden Visiten erhoben werden.
- ¹⁰⁾ Herzerkrankungen waren ein Ausschlusskriterium der CARTITUDE-1-Studie (u. a. Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III oder IV, Herzinfarkt ≤ 6 Monate vor Studieneinschluss, schwere nicht-ischämische Kardiomyopathie, beeinträchtigte Herzfunktion [LVEF < 45 %]). Die Definition einer Herzerkrankung in der LocoMMotion-Studie ist auf Basis der eingereichten Unterlagen nicht identifizierbar.
- ¹¹⁾ Einschlusskriterium: Korrigierter Kalziumspiegel $\leq 12,5$ mg/dl ($\leq 3,1$ mmol/l) oder freie Kalziumionen $\leq 6,5$ mg/dl ($\leq 1,6$ mmol/l). Ein korrigierter Wert von $> 2,9$ mmol/L ist definiert als Hyperkalzämie und ein Hinweis auf Krankheitsprogress. In der CARTITUDE-1-Studie wurde die Erhebung durch ein Zentrallabor durchgeführt. In der LocoMMotion-Studie wurde der Wert im Studienzentrum erhoben und ausgewertet. Nach Amendment 2 der CARTITUDE-1-Studie durfte der Upper Limit Normal gemessen durch Kalziumionen nicht mehr als Alternative zum Kalziumspiegel verwendet werden.
- ¹²⁾ Unklar, welches der korrekte Wert ist. Die Angaben zwischen den Zusatzanalysen und den Dossierangaben weichen voneinander ab. Dargestellt sind die ursprünglichen Dossier-Angaben für die CARTITUDE-1 und für die LocoMMotion-Kohorte die Zeit seit Diagnose auf Basis der neu definierten Population.
- ¹³⁾ Die Dauer der vorherigen Therapielinien wurde im Nachreichungsdokument zur mündlichen Anhörung in Quartile unterteilt: Quartil 1: $< 8,16$ Monate, Quartil 2: $> 8,16$ bis $12,24$ Monate, Quartil 3: $12,24$ bis $17,61$ Monate, Quartil 4: $> 17,61$ Monate). Der genaue Hintergrund für die Einteilung in diese Quartile bleibt auf Basis der eingereichten Unterlagen unklar.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CR: Complete Response; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ISS: International Staging System; ITT: Intention To Treat; k. A.: keine Angabe; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; n. b.: nicht berichtet; NYHA: New York Heart Association; PR: Partial Response; SD: Standardabweichung; sIPTW: Stabilized Inverse Probability Treatment Weighting; SoC: Standard of Care; VGPR: Very Good Partial Response.

Tabelle 12: Darstellung der Patientencharakteristika der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion auf Basis der sIPTW-Auswertungen im Sensitivitätsadjustierungsset

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Sensitivitätsadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	sIPTW Eingeschlossene Population		sIPTW Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 87	SoC N = 46	Ciltacel N = 37	SoC N = 64
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD)	61,65 (9,00)	66,92 (8,964)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>						
< 65	78 (62,9)	40 (36,4)	52 (59,8)	25 (54,3)	26 (70,3)	15 (23,4)
65 bis 75	37 (29,8)	53 (48,2)	30 (34,5)	17 (37)	7 (18,9)	36 (56,3)
> 75	9 (7,3)	17 (15,5)	5 (5,7)	4 (8,7)	4 (10,8)	13 (20,3)
<i>Geschlecht, n (%)</i>						
Männlich	71 (57,3)	68 (61,8)				
Weiblich	53 (42,7)	42 (3,2)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>						
Kaukasisch/weiß	82 (66,1)	88 (80)				
Andere	32 (25,8)	4 (3,6)				
Keine Angabe	10 (8,1)	18 (16,4)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>ECOG-PS bei Screening, n (%)</i>		N = 245				
0	64 (51,6)	65 (26,5)				
1	60 (48,4)	180 (73,5)				

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Sensitivitätsadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	sIPTW Eingeschlossene Population		sIPTW Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 87	SoC N = 46	Ciltacel N = 37	SoC N = 64
<i>ECOG-PS vor Ciltacel-Infusion (Baseline)¹⁾ oder LocoMMotion-Baseline, n (%)</i>	n = 106	N = 247				
0	46 (43,4)	63 (25,5)	41 (47,1)	17 (37)	23 (62,2)	16 (25)
1	55 (51,9)	180 (72,9)	46 (52,9)	29 (63)	14 (37,8)	48 (75)
2	5 (4,7)	3 (1,2)				
3	0	1 (0,4)				
<i>ISS-Stadium bei Studieneinschluss²⁾, n (%)</i>	n = 113					
I	32 (28,3)			26 (56,5)		24 (37,5)
II	21 (18,6)			15 (32,6)		21 (32,8)
III	5 (4,4)			5 (10,9)		19 (29,7)
Fehlend	58 (51,3)					
<i>ISS-Stadium vor Ciltacel-Infusion¹⁾, n (%)</i>						
I	66 (53,2)	44 (40)	48 (55,2)		26 (70,3)	
II	35 (28,2)	31 (28,2)	28 (32,2)		7 (18,9)	
III	15 (12,1)	22 (20)	11 (12,6)		4 (10,8)	
Fehlend	8 (6,5)	13 (11,8)				
<i>Myelom-Typ³⁾, n (%)</i>						
Immunglobulin G (IgG)	75 (60,5)	43 (39,1)	-	-	-	-
Immunglobulin A (IgA)	13 (10,5)	5 (4,5)	7 (8)	2 (4,3)	6 (16,2)	3 (4,7)
Leichtketten	25 (20,2)	12 (10,9)	19 (21,8)	6 (13)	6 (16,2)	7 (10,9)
Andere	11 (8,9)	33 (30)	80 (92)	44 (95,7)	31 (83,8)	61 (95,3)
Unbekannt	0	17 (15,5)				

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Sensitivitätsadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	sIPTW		sIPTW	
			Eingeschlossene Population		Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 87	SoC N = 46	Ciltacel N = 37	SoC N = 64
<i>Myelom-Typ (Vergleich Ursprungskohorten aus Studienberichten), n (%)</i>	N = 97	N = 207				
IgG	58 (58,8)	86 (41,5)				
IgA	8 (8,2)	26 (12,6)				
IgM	2 (2,1)	0				
IgD	2 (2,1)	1 (0,5)				
IgE	0	0				
Leichtketten	24 (24,7)	31 (15)				
Kappa	15 (15,5)	17 (8,2)				
Lambda	9 (9,3)	14 (6,8)				
Biclonal	4 (4,1)	54 (26,1)				
Negativ	0	9 (4,3)				
<i>Zytogenetisches Risiko³⁾⁴⁾⁵⁾, n (%)</i>						
Hohes Risiko	32 (25,8)	36 (32,7) ⁷⁾	31 (35,6)	16 (34,8) ⁷⁾	5 (13,5)	26 (40,6) ⁷⁾
Standardrisiko	74 (59,7)	33 (30) ⁷⁾	56 (64,4)	30 (65,2) ⁷⁾	32 (86,5)	38 (59,4) ⁷⁾
Unbekannt	18 (14,5)	41 (37,3) ⁷⁾	-	-	-	-
<i>Anteil Plasmazellen im Knochenmark vor Ciltacel-Infusion⁴⁾⁶⁾ (Prozent), n (%)</i>						
≤ 30	65 (52,4)	31 (28,2) ⁷⁾	53 (60,9)	32 (69,6) ⁷⁾	18 (48,6)	48 (75) ⁷⁾
> 30 bis < 60	18 (14,5)	9 (8,2) ⁷⁾	15 (17,2)	8 (17,4) ⁷⁾	8 (21,6)	10 (15,6) ⁷⁾
≥ 60	29 (23,4)	6 (5,5) ⁷⁾	19 (21,8)	6 (13) ⁷⁾	11 (29,7)	6 (9,4) ⁷⁾
Unbekannt	12 (9,7)	64 (58,2) ⁷⁾				

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Sensitivitätsadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	sIPTW Eingeschlossene Population		sIPTW Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 87	SoC N = 46	Ciltacel N = 37	SoC N = 64
<i>Anzahl Knochenläsionen zu Studieneinschluss, n (%)</i>	n = 89					
Keine	28 (22,5)	8 (7,3) ⁷⁾		10 (21,7) ⁷⁾		2 (3,1) ⁷⁾
1–3	15 (12)	9 (8,2) ⁷⁾		8 (17,4) ⁷⁾		6 (9,4) ⁷⁾
4–10	10 (8)	17 (15,5) ⁷⁾		7 (15,2) ⁷⁾		24 (37,5) ⁷⁾
Mehr als 10	36 (29)	27 (24,5) ⁷⁾		21 (45,7) ⁷⁾		32 (50) ⁷⁾
Unbekannt	35 (29)	49 (44,5) ⁷⁾				
<i>Anzahl Knochenläsionen vor Ciltacel- Infusion¹⁾, n (%)</i>						
Keine	36 (29,0)		21 (24,1)		16 (43,2)	
1–3	26 (21,0)		19 (21,8)		7 (18,9)	
4–10	17 (13,7)		12 (13,8)		6 (16,2)	
Mehr als 10	42 (33,9)		35 (40,2)		8 (21,6)	
Unbekannt	3 (2,4)		-		-	
<i>Extramedulläre Erkrankung zu Studieneinschluss, n (%)</i>	n = 113					
Nein ⁸⁾	112 (99,1)	92 (83,6) ⁷⁾		41 (89,1) ⁷⁾		51 (79,7) ⁷⁾
Ja	1 (0,9)	18 (16,4) ⁷⁾		5 (10,9) ⁷⁾		13 (20,3) ⁷⁾
<i>Extramedulläre Erkrankung vor Ciltacel- Infusion¹⁾, n (%)</i>						
Nein	109 (87,9)		76 (87,4)		33 (89,2)	
Ja	15 (12,1)		11 (12,6)		4 (10,8)	

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Sensitivitätsadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	sIPTW Eingeschlossene Population		sIPTW Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 87	SoC N = 46	Ciltacel N = 37	SoC N = 64
<i>Typ der messbaren Erkrankung, n (%)</i>						
Nur Serum	59 (47,6)	55 (50)				
Serum und Urin	8 (6,5)	6 (5,5)				
Nur Urin	17 (13,7)	7 (6,4)				
Freie Leichtketten	39 (31,5)	42 (38,2)				
Unbekannt	1 (0,8)	0				
<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)					

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Sensitivitätsadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	sIPTW Eingeschlossene Population		sIPTW Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 87	SoC N = 46	Ciltacel N = 37	SoC N = 64
<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)					
<i>Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m²), n (%)</i>						
< 60	23 (18,5)	24 (21,8) ⁹⁾	16 (18,4)	9 (19,6) ⁹⁾	7 (18,9)	15 (23,4) ⁹⁾
60 bis 90	44 (35,5)	48 (43,6) ⁹⁾	31 (35,6)	20 (43,5) ⁹⁾	13 (35,1)	32 (50) ⁹⁾
> 90	57 (46,0)	34 (30,9) ⁹⁾	40 (46)	17 (37) ⁹⁾	17 (45,9)	17 (26,6) ⁹⁾
<i>Albumin (g/dl), n (%)</i>						
< 3,5	31 (25,0)	23 (20,9) ⁹⁾				
≥ 3,5	93 (75,0)	75 (68,2) ⁹⁾				
Unbekannt	0	12 (10,9) ⁹⁾				
Mittelwert (SD)	3,73 (0,53)	4,2 (3,97) ⁹⁾				
<i>Beta-2-Mikroglobulin (mg/l), n (%)</i>						
< 3,5	16 (12,9)	41 (37,3) ⁹⁾				
3,5–5,5	9 (7,3)	15 (13,6) ⁹⁾				
> 5,5	2 (1,6)	9 (8,2) ⁹⁾				
Unbekannt	97 (78,2)	45 (40,9)				

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Sensitivitätsadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	sIPTW		sIPTW	
			Eingeschlossene Population		Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 87	SoC N = 46	Ciltacel N = 37	SoC N = 64
<i>Lactatdehydrogenase (U/l), n (%)</i>						
< 280	100 (80,6)	60 (54,5)	68 (78,2)	35 (76,1)	32 (86,5)	45 (70,3)
≥ 280	24 (19,4)	28 (25,5)	18 (21,8)	11 (23,9)	5 (13,5)	19 (29,7)
Unbekannt	0	22 (20)	-	-	-	-
Mittelwert (SD)	251,28 (159,69)	291,53 (209,029)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Hämoglobin (g/dl), n (%)</i>						
< 12	91 (73,4)	69 (62,7)	62 (71,3)	35 (76,1)	29 (78,4)	38 (59,4)
≥ 12	33 (26,6)	37 (33,6)	25 (28,7)	11 (23,9)	8 (21,6)	26 (40,6)
Unbekannt	0	4 (3,6)	-	-	-	-
Mittelwert (SD)	108,27 (16,62)	111,95 (20,14)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Thrombozyten (µl), n (%)</i>						
< 150.000	53 (42,7)	44 (40)	37 (42,5)	19 (41,3)	16 (43,2)	26 (40,6)
> 150.000	71 (57,3)	63 (57,3)	50 (57,5)	27 (58,7)	21 (56,8)	38 (59,4)
Mittelwert (SD)	169,45 (74,21)	175,66 (84,07)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Leukozyten (nl), n (%)</i>						
< 4	49 (39,5)	31 (28,2)	34 (39,1)	20 (43,5)	15 (40,5)	14 (21,9)
≥ 4	75 (60,5)	76 (69,1)	53 (60,9)	26 (56,5)	22 (59,5)	50 (78,1)
Unbekannt	0	3 (2,7)	-	-	-	-
Mittelwert (SD)	4,56 (1,80)	5,48 (2,62)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>AST (U/l)</i>						
Mittelwert (SD)	24,20 (12,42)	25,49 (14,97)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>ALT (U/l)</i>						
Mittelwert (SD)	21,29 (22,41)	21,6 (12,92)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Sensitivitätsadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	sIPTW Eingeschlossene Population		sIPTW Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 87	SoC N = 46	Ciltacel N = 37	SoC N = 64
<i>Herzvorererkrankung¹⁰⁾, n (%)</i>						
Ja	28 (22,6)	26 (23,6)	18 (20,7)	9 (19,6)	10 (27)	17 (26,6)
Nein	96 (77,4)	84 (76,4)	69 (79,3)	37 (80,4)	27 (73)	47 (73,4)
<i>Kalzium¹¹⁾ (mmol/l), n (%)</i>						
< 2,6	110 (88,7)	84 (76,4)	78 (89,7)	43 (93,5)	32 (86,5)	54 (84,4)
≥ 2,6	14 (11,3)	13 (11,8)	9 (10,3)	3 (6,5)	5 (13,5)	10 (15,6)
Unbekannt	0	13 (11,8)	-	-	-	-
Mittelwert (SD)	2,39 (0,16)	3,68 (12,55)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>C-reaktives Protein (mg/l)</i>						
Mittelwert (SD)	13,43 (30,92)	14,17 (21,59)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Zeit seit Diagnose (Jahre)¹²⁾</i>						
Median (min; max)	5,7 (1; 18,2)	7,15 (n. b.; n. b.)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Anzahl vorheriger Therapielinien, n (%)</i>						
3	22 (17,7)	22 (20)	15 (17,2)	9 (19,6)	7 (18,9)	12 (18,8)
4	18 (14,5)	36 (32,7)	13 (14,9)	12 (26,1)	5 (13,5)	25 (39,1)
5	26 (21,0)	22 (20)	21 (24,1)	12 (26,1)	5 (13,5)	10 (15,6)
≥ 6	58 (46,8)	30 (27,3)	38 (43,7)	13 (28,3)	20 (54,1)	17 (26,6)
<i>Vorherige autologe Stammzelltransplantation, n (%)</i>						
Ja	108 (87,1)	70 (63,6)	74 (85,1)	35 (76,1)	35 (94,6)	35 (54,7)
Nein	16 (12,9)	40 (36,4)	13 (14,9)	11 (23,9)	2 (5,4)	29 (45,3)

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Sensitivitätsadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	sIPTW Eingeschlossene Population		sIPTW Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 87	SoC N = 46	Ciltacel N = 37	SoC N = 64
<i>Vorherige allogene Stammzelltransplantation, n (%)</i>						
Ja	11 (8,9)	7 (6,4)				
Nein	113 (91,1)	103 (93,6)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Zeit seit autologer Stammzelltransplantation (Monate), n (%)</i>						
Median (min; max)	58,6 (8,2; 200)	77,13 (n. b.; n. b.)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Durchschnittliche mediane Dauer der vorherigen Therapielinie (Monate)¹³⁾, n (%)</i>						
< 8	31 (25,0)	6 (5,5)	12 (13,8)	2 (4,3)	19 (51,4)	4 (6,3)
8 bis 12	32 (25,8)	21 (19,1)	25 (28,7)	8 (17,4)	7 (18,9)	13 (20,3)
12 bis 18	30 (24,2)	34 (30,9)	25 (28,7)	16 (34,8)	5 (13,5)	19 (29,7)
> 18	31 (25,0)	49 (44,5)	25 (28,7)	20 (43,5)	6 (16,2)	28 (43,8)
Median (min; max)	12 (2,3; 33,7)	16,8 (3; 65,2)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Tiefe des Ansprechens auf die vorherige Therapie, n (%)</i>						
< PR	80 (64,5)	50 (45,5)	57 (65,5)	27 (58,7)	27 (73)	32 (50)
PR/VGPR	32 (25,8)	43 (39,1)	25 (28,7)	16 (34,8)	10 (27)	29 (45,3)
≥ CR	5 (4,0)	6 (5,5)	5 (5,7)	3 (6,5)	0	3 (4,7)
Unbekannt	7 (5,6)	11 (10)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion Charakterisierung der Studienpopulation im Sensitivitätsadjustierungsset	ITT-Population N = 124	LocoMMotion N = 110	sIPTW		sIPTW	
			Eingeschlossene Population		Ausgeschlossene Population	
			Ciltacel N = 87	SoC N = 46	Ciltacel N = 37	SoC N = 64
<i>Refraktäritätsstatus, n (%)</i>						
< 3-fach	26 (21,0)	64 (58,2)	21 (24,1)	23 (50)	5 (13,5)	41 (64,1)
4-fach	42 (33,9)	28 (25,5)	31 (35,6)	16 (34,8)	11 (29,7)	13 (20,3)
≥ 5-fach	56 (45,1)	18 (16,4)	35 (40,2)	7 (15,2)	21 (56,8)	10 (15,6)

- ¹⁾ Laut Studienprotokoll war der Erhebungszeitpunkt kurz vor Ciltacel-Infusion als Baseline definiert.
- ²⁾ Berichtet, wenn erhoben, bei 49 % der Personen aus der LocoMMotion-Studie-Gesamtpopulation lag der Wert bei Studieneinschluss vor. Laut Studienbericht wurden die weiteren Werte ergänzt, wenn diese im Studienverlauf vorlagen.
- ³⁾ Personen aus der LocoMMotion-Kohorte konnten laut Studienbericht mehrmals in die Auswertung eingehen. Beim Myelom-Typ war dies auf Basis der eingereichten Unterlagen in der LocoMMotion-Gesamtpopulation bei 54 Studienpersonen (26,1 %) der Fall.
- ⁴⁾ Die Werte innerhalb der Auswertungen sind nicht vergleichbar, da die fehlenden Werte mit multipler Imputation ersetzt worden sind und die Missing-at Random-Annahme als nicht hinreichend dargelegt bewertet wird.
- ⁵⁾ Die verwendete Definition von „hohes Risiko“ weicht potentiell zwischen CARTITUDE-1 und LocoMMotion voneinander ab.
- ⁶⁾ Die Erhebungsmethode der Plasmazellen im Knochenmark unterscheidet sich zwischen CARTITUDE-1 und LocoMMotion. Die Werte der CARTITUDE-1-Studie unterscheiden sich laut Studienbericht je nach Messmethode. Für die LocoMMotion-Kohorte liegt keine Darstellung je nach Messmethode vor bzw. ist die Messmethode nicht berichtet worden. Wurden beide Methoden in der CARTITUDE-1-Studie durchgeführt, sollte in beiden Studien der höhere Wert berichtet werden. Auch in der LocoMMotion-Kohorte sollte der höchste Wert berichtet werden, wenn mehrere Werte vorlagen.
- ⁷⁾ Erhoben innerhalb von 100 Tagen vor Behandlungsbeginn. Auf Basis der eingereichten Unterlagen ist unklar, ob die erforderlichen Parameter zum Krankheitsprogress in der LocoMMotion-Kohorte erfüllt waren.
- ⁸⁾ Die Untersuchung zur extramedullären Erkrankung wurde bei 138 von 248 Personen in der LocoMMotion-Kohorte durchgeführt. Die fehlende Untersuchung wurde als nicht vorhandene extramedulläre Erkrankung gewertet. Der aktuellere Studienbericht zu CARTITUDE-1 verwendet eine (präzisere) Definition der extramedullären Erkrankung. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist unklar, ob in beiden Studien die gleiche Definition angewendet worden ist.
- ⁹⁾ Auf Basis der eingereichten Unterlagen im Studienbericht ist der genaue Erhebungszeitpunkt unklar. Fehlende Werte zum Studieneinschluss konnten im Studienverlauf vom Prüfpersonal bei nachfolgenden Visiten erhoben werden.
- ¹⁰⁾ Herzerkrankungen waren ein Ausschlusskriterium der CARTITUDE-1-Studie (u. a. Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III oder IV, Herzinfarkt ≤ 6 Monate vor Studieneinschluss, schwere nicht-ischämische Kardiomyopathie, beeinträchtigte Herzfunktion [LVEF < 45 %]). Die Definition einer Herzerkrankung in der LocoMMotion-Studie ist auf Basis der eingereichten Unterlagen nicht identifizierbar.
- ¹¹⁾ Einschlusskriterium: Korrigierter Kalziumspiegel ≤ 12,5 mg/dl (≤ 3,1 mmol/l) oder freie Kalziumionen ≤ 6,5 mg/dl (≤ 1,6 mmol/l). Ein korrigierter Wert von > 2,9 mmol/L ist definiert als Hyperkalzämie und ein Hinweis auf Krankheitsprogress. In der CARTITUDE-1-Studie wurde die Erhebung des Kalziumwerts durch ein Zentrallabor durchgeführt. In der LocoMMotion-Studie wurde der Wert im Studienzentrum erhoben und ausgewertet. Nach Amendment 2 der CARTITUDE-1-Studie durfte der Upper Limit Normal gemessen durch Kalziumionen nicht mehr als Alternative zum Kalziumspiegel verwendet werden.

- ¹²⁾ Unklar, welches der korrekte Wert ist. Die Angaben zwischen den Zusatzanalysen und den Dossierangaben weichen voneinander ab. Dargestellt sind die ursprünglichen Dossier-Angaben für die CARTITUDE-1 und für die LocoMMotion-Kohorte die Zeit seit Diagnose auf Basis der neu definierten Population.
- ¹³⁾ Die Dauer der vorherigen Therapielinien wurde im Nachreichungsdokument zur mündlichen Anhörung in Quartile unterteilt: Quartil 1: < 8,16 Monate, Quartil 2: > 8,16 bis 12,24 Monate, Quartil 3: 12,24 bis 17,61 Monate, Quartil 4: > 17,61 Monate). Der genaue Hintergrund für die Einteilung in diese Quartile bleibt auf Basis der eingereichten Unterlagen unklar.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CR: Complete Response; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IG: Immunglobulin; ISS: International Staging System; ITT: Intention To Treat; k. A.: keine Angabe; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; n. b.: nicht berichtet; NYHA: New York Heart Association; PR: Partial Response; SD: Standardabweichung; sIPTW: Stabilized Inverse Probability Treatment Weighting; SoC: Standard of Care; VGPR: Very Good Partial Response

Unterschiede in den Patientencharakteristika der sIPTW-Analysen

Tabelle 13: (Augenscheinliche) Unterschiede der eingereichten Patientencharakteristika der sIPTW-Analysen, Hauptadjustierungsset

	Eingeschlossene Ciltacel-Personen (N = 91)	Eingeschlossene LocoMMotion- Personen (N = 66)	Ausgeschlossene LocoMMotion-Personen (N = 44)
Eingeschlossene Ciltacel-Personen (N = 91)	-	Refraktäritätsstatus, vorherige Therapielinien, Alter, Plasmazellen im Knochenmark, Knochenläsionen, Zytogenetisches Risiko	Refraktäritätsstatus, ISS-Status, vorherige Therapielinien, Alter, ECOG, vorherige Auto-SZT, Leichtketten-Myelom-Typ, Leukozyten, Knochenläsionen
Ausgeschlossene Ciltacel-Personen (N = 33)	Refraktäritätsstatus, ISS-Status, Tiefe des Ansprechens, Anzahl vorheriger Therapien, Dauer der vorherigen Therapien, ECOG, Plasmazellen im Knochenmark, Knochenläsionen, Zytogenetisches Risiko	Refraktäritätsstatus, ISS-Status, Tiefe des Ansprechens, vorherige Therapielinien, Dauer der vorherigen Therapielinien, Alter, Kreatinin-Clearance, ECOG, Plasmazellen im Knochenmark, Knochenläsionen, Zytogenetisches Risiko	Refraktäritätsstatus, ISS-Stufe, Tiefe des Ansprechens, vorherige Therapielinien, Dauer der vorherigen Therapien, Alter, Kreatinin-Clearance, ECOG, vorherige Therapielinien, vorherige Auto-SZT, Hämoglobin, Leukozyten, Plasmazellen im Knochenmark, Knochenläsionen, Zytogenetisches Risiko
Eingeschlossene LocoMMotion-Personen (N = 66)	-	-	Refraktäritätsstatus, ISS, vorherige Therapielinien, Alter, ECOG, vorherige Transplantation, Leichtketten-Myelom

Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ISS: International Staging System; sIPTW: Stabilized Inverse Probability Treatment Weighting; SZT: Stammzelltherapie

Tabelle 14: (Augenscheinliche) Unterschiede der eingereichten Patientencharakteristika der sIPTW-Analysen, Sensitivitätsadjustierungsset

	Eingeschlossene Ciltacel-Personen (N = 87)	Eingeschlossene LocoMMotion-Personen (N = 46)	Ausgeschlossene LocoMMotion-Personen (N = 64)
Eingeschlossene Ciltacel-Personen (N = 91)	-	Refraktäritätsstatus, vorherige Therapielinien, Dauer der vorherigen Therapien, Alter, Plasmazellen im Knochenmark, Knochenläsionen, Zytogenetisches Risiko	Refraktäritätsstatus, ISS, Tiefe des Ansprechens, vorherige Therapielinien, Dauer der vorherigen Therapien, Alter, Kreatinin-Clearance, vorherige Auto- SZT
Ausgeschlossene Ciltacel-Personen (N = 33)	Refraktäritätsstatus, ISS, Tiefe des vorherigen Ansprechens, vorherige Therapielinien, Dauer der vorherigen Therapien, ECOG, Plasmazellen im Knochenmark, Knochenläsionen, Zytogenetisches Risiko	Refraktäritätsstatus, ISS, Tiefe des Ansprechens vorherige Therapielinie, vorherige Therapielinien, Dauer der vorherigen Therapien, Alter, ECOG, vorherige Herzerkrankung, Plasmazellen im Knochenmark, Knochenläsionen, Zytogenetisches Risiko	Refraktäritätsstatus, ISS, vorherige Therapien, Tiefe des vorherigen Ansprechens, Dauer der vorherigen Therapien, Alter, Kreatinin-Clearance, ECOG, vorherige Auto-SZT, Leukozyten, Plasmazellen im Knochenmark, Knochenläsionen, Zytogenetisches Risiko
Eingeschlossene LocoMMotion-Personen (N = 46)	-	-	Refraktäritätsstatus, ISS, vorherige Therapielinien, Alter, ECOG, vorherige Auto-SZT, Leukozyten

Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ISS: International Staging System; sIPTW: Stabilized Inverse Probability Treatment Weighting; SZT: Stammzelltherapie

Begriffserklärung der eingereichten Analysen

Hauptadjustierungsset

Das Hauptadjustierungsset beschreibt ein Analyseset und ist keine durchgeführte Analyse. Dieses Analyseset besteht aus 12 Confoundern. In dieses Analyseset gingen folgende Confounder ein: Refraktäritätsstatus, ISS, Tiefe des vorherigen Ansprechens, EMD, vorherige Therapielinien, Dauer der vorherigen Therapien, Alter, LDH, Kreatinin-Clearance, ECOG, vorherige Auto-SZT, Herzerkrankung.

Sensitivitätsadjustierungsset

Das Sensitivitätsadjustierungsset beschreibt ein Analyseset und ist keine durchgeführte Analyse. In dieses Analyseset gingen insgesamt 21 Confounder ein, d. h. die 12 Confounder des Hauptadjustierungssets und folgende 9 weitere Confounder: IgA-MM-Typ, Leichtketten-MM, Kalzium, Thrombozyten, Leukozyten, Plasmazellen im Knochenmark, Knochenläsionen, Zytogenetisches Risiko.

Naive Analyse

Die naive Analyse wird mit dem Behandlungsarm als einziger erklärender Variable berechnet. Dies bedeutet, dass keine Adjustierung der Populationen vorgenommen wurde. Die Behandlungszuweisung basiert auf den berechneten Propensity Scores.

ATE-Analysen

Der pU reicht mehrere Analysen auf Basis des Hauptadjustierungssets und des Sensitivitätsadjustierungssets ein. Dazu zählt eine ATE-Analyse jeweils mit einem berechneten Effektschätzer und Konfidenzintervall für das Hauptadjustierungsset und das Sensitivitätsadjustierungsset.

Für die Darstellung der ATE-Analysen reicht der pU zusätzliche Sensitivitätsanalysen ein. Die Sensitivitätsanalyse mit Trimmung wird jeweils für das Hauptadjustierungsset und das Sensitivitätsadjustierungsset angewendet und im Text als „Zusatzanalyse“ bezeichnet.

Propensity Score Matching

Durchgeführte Analyse mit jeweils dem Hauptadjustierungsset und dem Sensitivitätsadjustierungsset.

Confounderauswahl

Tabelle 15: Rezidivarten und Ranking laut Experteninterviews

Rezidivart	Ranking (laut Experteninterview)
Weichteilbezogene Extramedulläre Erkrankung	6
Chemoresistentes Rezidiv	8
Klinisches Rezidiv	11
Knochenbezogenes Rezidiv	14
Chemosensitives Rezidiv	19
Biochemisches Rezidiv	20