

Amendment 2



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 Studienbewertung.....	9
2.1 Verwendete Quellen.....	9
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	9
2.3 Endpunkte.....	15
2.3.1 Mortalität.....	16
2.3.2 Morbidität.....	16
2.3.3 Sicherheit	17
2.3.4 Erhebungszeitpunkte	19
2.4 Statistische Methoden.....	20
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	21
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....	23
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	23
3.2 Mortalität.....	29
3.3 Morbidität.....	30
3.4 Lebensqualität	30
3.5 Sicherheit	30
4 Fazit.....	31
4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet und bewertete Teilpopulation	31
4.2 Design und Methodik der Studie	31
4.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	31
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34
Referenzen	35
Anhang	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie CARTITUDE-4 (68284528MMY3002).....	9
Tabelle 2: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie CARTITUDE-4.....	13
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie CARTITUDE-4	14
Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Teilpopulation der Studie CARTITUDE-4.....	15
Tabelle 5: Schematische Übersicht zu den geplanten und zwischen den Studienarmen korrespondierenden Erhebungszeitpunkten der patientenberichteten Endpunkte in den beiden Armen der Studie CARTITUDE-4	20
Tabelle 6: Verzerrungspotential der Studie CARTITUDE-4 (bewertungsrelevante Teilpopulation; Datenschnitt: 01.11.2022)	21
Tabelle 7: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie CARTITUDE-4 (bewertungsrelevante Teilpopulation; Datenschnitt: 01.11.2022)	22
Tabelle 8: Allgemeine Angaben; Studie CARTITUDE-4 (bewertungsrelevante Teilpopulation; Datenschnitt: 01.11.2022).....	23
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie CARTITUDE-4, (bewertungsrelevante Teilpopulation; ITT-Population; Datenschnitt: 01.11.2022).....	24
Tabelle 10: Folgetherapien; Studie CARTITUDE-4 (bewertungsrelevante Teilpopulation; ITT-Population; Datenschnitt: 01.11.2022).....	28
Tabelle 11: Gesamtüberleben Studie CARTITUDE-4 (bewertungsrelevante Teilpopulation; ITT-Population; Datenschnitt: 01.11.2022)	29
Tabelle 12: Zusammenfassung der UE (Gesamtraten); bewertungsrelevante Teilpopulation der Studie CARTITUDE-4, Safety-Population (Datenschnitt: 01.11.2022).....	30
Tabelle 13: UE jeglichen Schweregrades mit Inzidenz ≥ 10 %; bewertungsrelevante Teilpopulation der Studie CARTITUDE-4, Safety-Population (Datenschnitt: 01.11.2022)	36
Tabelle 14: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 %; bewertungsrelevante Teilpopulation der Studie CARTITUDE-4, Safety-Population (Datenschnitt: 01.11.2022)	38
Tabelle 15: Schwerwiegende UE mit Inzidenz ≥ 5 %; bewertungsrelevante Teilpopulation der Studie CARTITUDE-4, Safety-Population (Datenschnitt: 01.11.2022).....	40
Tabelle 16: UE von besonderem Interesse; bewertungsrelevante Teilpopulation der Studie CARTITUDE-4, Safety-Population (Datenschnitt: 01.11.2022).....	41

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie CARTITUDE-4 [7].....	13
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Gesamtmortalität der Studie CARTITUDE-4 (bewertungsrelevante Teilpopulation; ITT-Population; Datenschnitt: 01.11.2022)	29
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve der Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) der Studie CARTITUDE-4 (bewertungsrelevante Teilpopulation; Safety-Population; Datenschnitt: 01.11.2022)	42
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve der Schwerwiegenden UE der Studie CARTITUDE-4 (bewertungsrelevante Teilpopulation; Safety-Population; Datenschnitt: 01.11.2022)	43
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve der SOC Augenerkrankungen der Studie CARTITUDE-4 (bewertungsrelevante Teilpopulation; Safety-Population; Datenschnitt: 01.11.2022)	44

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASBMT	American Society for Blood and Marrow Transplantation
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
CAR	Chimeric Antigen Receptor
Ciltacel	Ciltacabtagene Autoleucel
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DPd	Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EOS	End of Study (Studienende)
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension
FDA	US Food & Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICANS	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IMiD	Immunmodulator
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System
ITT	Intention-to-Treat
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MM	Multiples Myelom
MW	Mittelwert
MySI-m-Q	Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire
N	Anzahl
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PGIS	Patient Global Impression Score of Severity
PI	Proteasom-Inhibitor
PRO	Patient Reported Outcome (patientenberichtete Endpunkte)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PR	Partial Reponse (partiell Ansprechen)
PT	Preferred Term

PVd	Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
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 [1]. Dabei handelt es sich um eine einarmige, offene und multizentrische Phase-Ib/II-Studie. 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.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer Unterlagen zu einer im ursprünglichen Dossier nicht vorgelegten randomisierten kontrollierten Studie vor (CARTITUDE-4).

Der Unterausschuss Arzneimittel bat um eine Darstellung und Bewertung der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten dieser Studie CARTITUDE-4.

1 Fragestellung

Ciltacabtagene Autoleucel (CARVYKI®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen [5]:

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 Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

In der im Amendment zu bewertenden Studie CARTITUDE-4 waren hingegen Erwachsene eingeschlossen mit rezidiviertem und Lenalidomid-refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits 1–3 Vortherapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator (IMiD) und einen Proteasom-Inhibitor (PI). Um das Anwendungsgebiet näherungsweise abzubilden, reichte der pU Unterlagen für eine Teilpopulation der CARTITUDE-4 ein, die Erwachsene mit drei Vortherapien, darunter einem Immunmodulator, einem Proteasom-Inhibitor sowie einem CD38-Antikörper, umfassen, die eine Krankheitsprogression während der letzten Therapielinie aufweisen. Im Amendment wird daher anhand der vorliegenden Unterlagen diese Teilpopulation der CARTITUDE-4 bewertet.

2 Studienbewertung

In der folgenden Bewertung umfasst die Teilpopulation der Studie CARTITUDE-4 laut Angaben des pU Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor drei Vortherapien, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen CD38-Antikörper, erhielten und eine Krankheitsprogression während der letzten Therapie hatten.

2.1 Verwendete Quellen

In der schriftlichen Stellungnahme und nach der mündlichen Anhörung wurden vom pU Unterlagen zur interessierenden Teilpopulation und zur Gesamtpopulation der Studie CARTITUDE-4 nachgereicht, inklusive eines nur zur Gesamtstudie gehörigen Studienberichts der Primären Analyse, das Studienprotokoll und der SAP. Zur Bewertung von Ciltacel im Rahmen dieses Amendments wurden daher folgende Quellen herangezogen:

- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie CARTITUDE-4 einschließlich dazugehöriger Amendments [6,7,9].
- Unterlagen des pU mit Angaben zu der dem Anwendungsgebiet angepassten Teilpopulation [2,3,4,8].

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie CARTITUDE-4 (68284528MMY3002)

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>CARTITUDE-4: zweiarmige, offene, multizentrische Phase-III-RCT mit stratifizierter 1:1-Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und Lenalidomid-refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits 1–3 Vortherapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator (IMiD) und einen Proteasom-Inhibitor (PI) • Intervention: Ciltacabtagene autoleucel (Ciltacel) mit regelhaft vorangehender Brückentherapie. Die Wahl der Brückentherapie wird vom Prüfpersonal vor der Randomisierung getroffen (siehe Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie CARTITUDE-4). • Kontrolle: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd) oder Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd). Die Wahl der Therapie wird vom Prüfpersonal vor der Randomisierung getroffen. • Stratifizierungsfaktoren für Randomisierung: die vom Prüfpersonal gewählte Therapie (PVd vs. DPd), International Staging System (ISS) Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3) <p><u>Studienablauf</u> (siehe <i>Abbildung 1</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening-Phase (ab 28 Tage vor Randomisierung) • Vorbehandlung (je nach Studienarm; siehe Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie CARTITUDE-4) <ul style="list-style-type: none"> ○ Ciltacel-Interventionsarm: nach Studieneinschluss Leukapherese innerhalb von 3–6 Tagen; anschließend regelhaft 1 Zyklus Brückentherapie (spätestens 7 Tage nach Randomisierung) ○ PVd/DPd-Arm: keine Vorbehandlung • Behandlungs-Phase (siehe Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie CARTITUDE-4) <ul style="list-style-type: none"> ○ Ciltacel-Interventionsarm: Ciltacabtagene-Autoleucel-Infusion an Tag 1, anschließend Post-Infusionsphase bis Tag 112 nach Infusion)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Pvd/DPd-Arm: Behandlung bis Progress, Tod, nicht-tolerierbarer Toxizität oder Studienende¹⁾ ● Post-Behandlungs-Follow-up ● Langzeit-Follow-up für Überlebensstatus
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Alter \geq 18 Jahre. ● Dokumentierte Diagnose des Multiplen Myeloms gemäß IMWG-Kriterien. ● Messbare Krankheitsaktivität bei Screening, definiert als <ul style="list-style-type: none"> ○ Serum-M-Protein \geq 0,5 g/dl oder Urin-M-Protein \geq 200 mg/24 Stunden oder ○ Leichtkettenmyelom ohne messbare Erkrankung im Serum oder Urin: Freie Leichtketten \geq 10 mg/dl und abnormales Verhältnis Serum Freie Leichtketten ● 1 bis 3 vorherige Therapielinien, einschließlich eines PI und eines IMiD. Personen müssen mindestens einen vollständigen Therapiezyklus jeder Therapielinie durchlaufen haben, es sei denn, Progression war das beste Ansprechen auf die Therapielinie. Anmerkung: Induktionstherapie mit oder ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation; Konsolidierung und Erhaltungstherapie gilt als eine Therapielinie. ● Dokumentierte Krankheitsprogression während oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Therapielinie basierend auf Beurteilung des Prüfpersonals gemäß IMWG-Kriterien oder dokumentierte Progression innerhalb der letzten 6 Monate. ● Lenalidomid-refraktär gemäß IMWG-Konsens-Richtlinien (Ausbleiben eines minimalen Ansprechens oder Progression während oder innerhalb von 60 Tagen nach Abschluss der Therapie mit Lenalidomid). ● ECOG-PS Grad 0 oder 1. ● Einhaltung wesentlicher Laborparameter während der Screening-Phase: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämoglobin \geq 8,0 g/dl (ohne vorherige Transfusion roter Blutzellen innerhalb der letzten 7 Tage; rekombinantes humanes Erythropoetin erlaubt). ○ Thrombozyten \geq $50 \times 10^9/l$ (ohne vorherige Transfusion innerhalb der letzten 7 Tage). ○ Lymphozytenzahl \geq $0,3 \times 10^9/l$. ○ Absolute Neutrophilenzahl \geq $1,0 \times 10^9/l$ (vorherige Wachstumsfaktorunterstützung erlaubt, außer in den letzten 7 Tagen vor Erhebung der Laborparameter). ○ AST und ALT \leq $3,0 \times$ ULN. ○ Kreatinin-Clearance \geq 40 ml/min/1,73 m² basierend auf der MDRD-Formel oder einer 24-Stunden-Urin-Kontrolle. ○ Totales Bilirubin \leq $2,0 \times$ ULN; außer bei Personen mit angeborener Bilirubinämie wie dem Gilbert-Syndrom (in diesem Fall ist ein direktes Bilirubin von \leq $1,5 \times$ ULN erforderlich). <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Vorherige Behandlung mit einer CAR-T-Therapie (gerichtet gegen jegliche Zielstruktur) ● Jegliche Therapie zielgerichtet gegen das B-Zell-Reifungsantigen ● Andere diagnostizierte oder behandelte invasive Malignität neben dem Multiplen Myelom, außer <ul style="list-style-type: none"> ○ Malignität, die mit kurativer Absicht behandelt wurde und keine Krankheitsaktivität seit \geq 2 Jahren vor Studieneinschluss aufweist; ○ adäquat behandelte Malignität der Haut (Nicht-Melanom) ohne Krankheitsnachweis.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Eine der folgenden Antitumorthapien vor Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zielgerichtete Therapie, epigenetische Therapie oder Behandlung mit einem investigativen Präparat oder einem investigativen invasiven Medizinprodukt innerhalb von 14 Tagen oder mindestens 5 Halbwertszeiten, je nachdem welche Zeitspanne kürzer ist. ○ Investigativer Impfstoff innerhalb von 4 Wochen. ○ Monoklonale Antikörpertherapie des Multiplen Myeloms innerhalb von 21 Tagen. ○ Zytotoxische Therapie innerhalb von 14 Tagen. ○ Proteasom-Inhibitor-Therapie innerhalb von 14 Tagen. ○ Immunmodulator-Therapie innerhalb von 7 Tagen. ○ Radiotherapie innerhalb von 14 Tagen; wenn jedoch das Strahlungsportal $\leq 5\%$ der Knochenmarkreserve abdeckt, kann ein Einschluss unabhängig vom Enddatum der Radiotherapie erfolgen. • Toxizität resultierend aus vorheriger onkologischer Therapie, die zu Baseline nicht bis auf Grad 1 oder weniger abgeklungen ist (außer Alopezie und periphere Neuropathie). • Plasmazell-Leukämie bei Screening, Waldenströms Makroglobulinämie, POEMS-Syndrom oder primäre AL-Amyloidose. • Herzerkrankungen (u. a. Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III oder IV, Herzinfarkt ≤ 6 Monate vor Studieneinschluss, schwere nicht-ischämische Kardiomyopathie, beeinträchtigte Herzfunktion [LVEF $< 45\%$]). • Schlaganfall oder Krampfanfall innerhalb von 6 Monaten vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. • Schwerwiegende Begleiterkrankungen (Infektionen, aktive Autoimmunerkrankungen, klinische Evidenz für Demenz).
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gescreent: N = 516 Einschluss in die RCT: N = 419 randomisiert (ITT-Population) Ciltacel: N = 208 DPd/PVd: N = 211
Ort und Zeitraum der Durchführung Datenschnitte	Länder (Studienzentren) Australien (6), Belgien (4), Dänemark (1), Deutschland (6), Frankreich (7), Griechenland (1), Großbritannien (7), Israel (3), Italien (5), Japan (8), Korea (3), Niederlande (4), Polen (4), Schweden (3), Spanien (7), USA (19). Studienzeitraum Erste Person gescreent: 30.06.2020 (Rekrutierung beendet vor 1. Datenschnitt) 1. Interimsanalyse (Datenschnitt 1. November 2022), präspezifiziert, von der Behörde (k. A. welche, außer Hinweis, dass Studie unter FDA-Regularien durchgeführt) modifiziert (bei ca. 188 PFS-Ereignissen entsprechend 75 % der geplanten PFS-Ereignisse) Studienende geplant: bei ca. 250 aufgetretenen Todesfällen Individuelles Studienende für eingeschlossene Personen: bei Tod, Lost-to-Follow-up, Rücknahme Einverständnis zur Teilnahme
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Vollständiges Ansprechen (CR) oder stringentes vollständiges Ansprechen (sCR) • Gesamtansprechen (overall response rate, ORR) • VGPR (sCR, CR oder VGPR basierend auf IMWG-Kriterien)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • MRD-Negativität: Gesamtanteil, Dauer und bei Studienteilnehmenden mit CR/sCR nach 12 Monaten \pm 3 Monate; Rate des anhaltend negativen MRD-Status • PFS in der nächsten Therapielinie (PFS2) • PGIS • EORTC QLQ-C30 • EQ-5D-5L VAS • MySIm-Q • Unerwünschte Ereignisse • PRO-CTCAE • Vorhandensein von Anti-Ciltacel-Antikörpern <p>Exploratorische Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR, Very Good Partial Response: sCR, CR oder VGPR basierend auf IMWG-Kriterien) • Zeit bis zum Ansprechen (time to response, TTR) einschließlich Zeit bis zum ersten Ansprechen (time to first response, TTFR) und Zeit bis zum besten Ansprechen (time to best response, TTBR) • Zeit bis zur nachfolgenden Antimyelom-Therapie (time to subsequent anti-myeloma treatment, TTNT) • Zeit bis zur Krankheitsprogression (time to disease progression, TTP) • Screening auf das Vorhandensein des replikationsfähigen Lentivirus (replication competent lentivirus, RCL) • Anzahl der Studienteilnehmenden mit stationärem Aufenthalt sowie Art und Dauer des stationären Aufenthaltes und aller medizinischen Untersuchungen • Qualitative Veränderungen bei der Bewertung der Handschrift

¹⁾ Studienende (EOS): definiert, wenn etwa 250 Todesfälle eingetreten sind

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; Ciltacel: Ciltacabtagene Autoleucel; CR: Komplettes Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FDA: US Food & Drug Administration; IMWG: International Myeloma Working Group; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MySIm-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; NYHA: New York Health Association; PFS: progressionsfreies Überleben; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; POEMS: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Monoklonale Gammopathie, Hautveränderungen; PR: Partielles Ansprechen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PRO: Patient-Reported Outcomes; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; sCR: stringentes komplettes Ansprechen; ULN: Upper Limit of Normal; VAS: Visuelle Analogskala; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen.

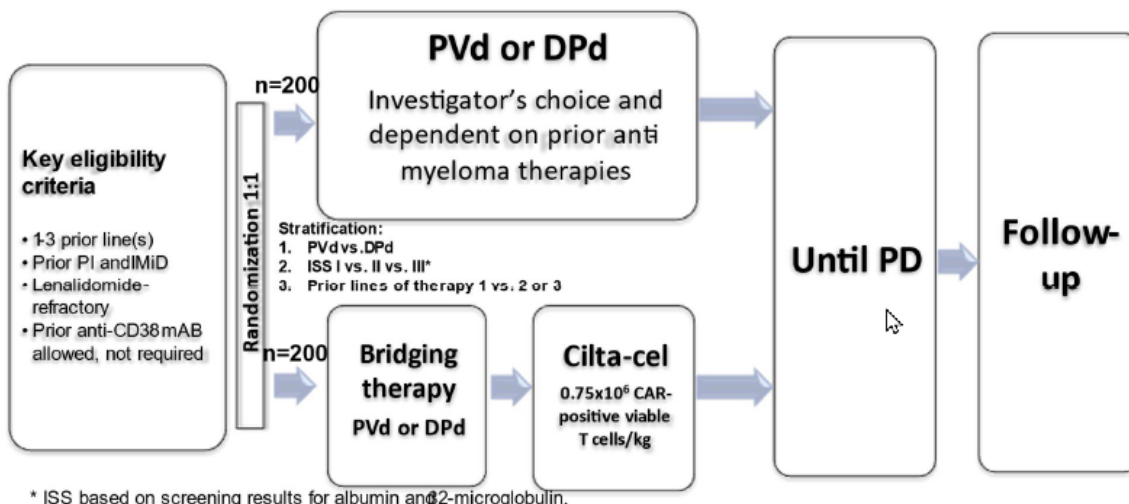


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie CARTITUDE-4 [7]

Protokolländerungen

Es liegen 4 Amendments zur Studie CARTITUDE-4 vor, wobei das 1. Amendment vor Beginn der Rekrutierung datiert. Amendment 2 bis 4 datieren zwischen Juli 2021 und August 2022. Aus den Amendments 2 und 4 ergeben sich für die Bewertung der Teilpopulation der Studie CARTITUDE-4 folgende relevante Protokolländerungen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie CARTITUDE-4

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 2, 02.07.2021 (Anzahl eingeschlossener Personen: k. A. ¹⁾)	<ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterium in Studie, Änderung Definition der Krankheitsaktivität: Serum-M-Protein $\geq 0,5$ g/dl statt zuvor $\geq 1,0$ g/dl • Erhebung des EQ-5D nach Krankheitsprogression bis EOS erhoben: alle 16 Wochen statt zuvor alle 6 Monate • UE: Erhebung aller SUE (unabhängig von Bewertung des Zusammenhangs mit Studienmedikation) bis EOS, statt zuvor 112 Tagen nach der Ciltacel-Infusion generell nur UE, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurden (siehe auch 2.3.4 Erhebungszeitpunkte)
Amendment 4, 18.08.2022 (Anzahl eingeschlossener Personen: k. A. ¹⁾)	<ul style="list-style-type: none"> • Im Ciltacel-Arm: SUE (unabhängig ihres Zusammenhanges mit der Studienmedikation): im Rahmen des jährlichen Follow-ups der Longterm-Follow-up-Studie 68284528MMY4002 bis zu 15 Jahre erhoben

¹⁾ Anzahl der zu diesem Zeitpunkt in die Studie eingeschlossenen Personen: nur Angabe, dass erste Person gescreent am 30.06.2020 und Rekrutierung vor 1. Datenschnitt am 01.11.2022 beendet

Abkürzungen: EOS: Studienende; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; k. A.: keine Angabe; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie CARTITUDE-4

Intervention	Kontrolle
<p>Ciltacel</p> <p>Vorbehandlung</p> <p><u>Leukapherese</u></p> <p><u>Brückentherapie</u></p> <p>Brückentherapie nach der Leukapherese: i. d. R. ein Zyklus PVd oder DPd, abhängig von voriger Antimyelom-Therapie</p> <p>Dosis und Gabe entsprechend des Kontrollarms PVd oder DPd</p> <p>Behandlung</p> <p><u>Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Konditionierungstherapie)</u></p> <p>Fludarabin (30 mg/m²) und Cyclophosphamid (300 mg/m² i.v.) täglich über 3 Tage (zwischen Tag -7 und Tag -5 vor Ciltacel-Infusion)</p> <p><u>Ciltacel-Infusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zieldosis: 0,75 × 10⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht • Prämedikation: Acetaminophen, Diphenhydramin 	<p>PVd oder DPd¹⁾</p> <p>Behandlung</p> <p><u>PVd (21-Tage-Zyklen)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pomalidomid mit einer Dosis von 4 mg p.o. an den Tagen 1 bis 14 • Bortezomib mit einer Dosis von 1,3 mg/m² s.c. an den Tagen 1, 4, 8 und 11 in den ersten 2 Wochen der Zyklen 1 bis 8 und ab Zyklus 9 an den Tagen 1 und 8 verabreicht • Dexamethason mit einer Dosis von 20 mg p.o. an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 in Zyklus 1 bis 8 und an den Tagen 1, 2, 8 und 9 ab Zyklus 9²⁾ <p><u>DPd (28-Tage-Zyklen)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab mit einer Dosis von 1800 mg s.c. wöchentlich in den Zyklen 1 und 2 an den Tagen 1, 8, 15 und 22 und alle 2 Wochen in den Zyklen 3 bis 6 an den Tagen 1 und 15 und ab Zyklus 7 alle 4 Wochen an Tag 1 • Pomalidomid mit einer Dosis von 4 mg p.o. an den Tagen 1 bis 21 • Dexamethason mit einer Dosis von 40 mg p.o./i.v. wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 oder aufgeteilt auf 20 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 in den ersten beiden Zyklen. In den folgenden Zyklen Dexamethason ebenfalls wöchentlich 40 mg p.o., wobei die Dosis über 2 Tage geteilt werden kann. An Tagen, an denen Daratumumab verabreicht wird, sollte Dexamethason 1–3 Stunden vor Daratumumab gegeben werden.³⁾
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <p>Ciltacel-Arm und PVd/DPd-Arm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche Chemotherapie, Antikrebs-Immuntherapie (außer JNJ-68284528) oder experimentelle Therapie, ausgenommen protokollierte Konditionierungsmittel und Überbrückungstherapie. Andere immunsuppressive Wirkstoffe, es sei denn, es handelt sich um im Protokoll angegebene Medikamente zur Vor- oder Nachbehandlung eines unerwünschten Ereignisses (z. B. CRS). <p>Ciltacel-Arm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach Beginn der Lymphdrainage und vor Tag 112 sollte die Anwendung von Kortikosteroiden vermieden werden, außer zur Behandlung von CRS oder CAR-T-Zell-bedingter Neurotoxizität (d. h. ICANS). Alternative Therapien sollten, falls durchführbar, vor der Behandlung mit Kortikosteroiden gegeben werden. • Impfung mit abgeschwächtem Lebendimpfstoff in den ≤ 6 Wochen vor Beginn der Konditionierung und für mindestens 112 Tage nach der Infusion von Ciltacel. • RANK-Liganden-Inhibitoren wie Denosumab aufgrund ihrer möglichen Auswirkungen auf die Immunfunktion. 	

Intervention	Kontrolle
<ul style="list-style-type: none"> • Pegylierte myeloische Wachstumsfaktoren (d. h. Pegfilgrastim) innerhalb der ersten 112 Tage nach Ciltacel-Infusion <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterstützende zur Behandlung von Symptomen oder Krankheitsanzeichen und Therapien zur Behandlung von CAR-T-Zell-bedingter Toxizität (CRS) • Bisphosphonate • Hämatopoetische Wachstumsfaktoren und Transfusionen zur Behandlung von Symptomen oder Anzeichen einer Neutropenie, Anämie oder Thrombozytopenie • Antibiotika oder weitere antibakterielle Medikamente bei dokumentierten infektiösen Komplikationen 	

¹⁾ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PvD) oder Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd)

²⁾ Dosisanpassung für Personen > 75 Jahre: in Zyklus 1 bis 8 10 mg Dexamethason p.o. an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 sowie ab Zyklus 9 10 mg p.o. an den Tagen 1, 2, 8 und 9.

³⁾ Dosisanpassung für Personen > 75 Jahre: in Zyklus 1 Dexamethason Dosis von 20 mg p.o./i.v. an den Tagen 1, 8, 15 und 22. Ab Zyklus 2 kann die Dosis auf die Tage 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 aufgeteilt werden.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene Autoleucel; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom; i.v.: intravenös; p.o.: peroral; s.c.: subkutan; UE: Unerwünschtes Ereignis.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden die zur schriftlichen Stellungnahme eingereichten und die nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Unterlagen inklusive des zugehörigen Studienberichts zur Primären Analyse, das Studienprotokoll und der SAP herangezogen. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 1) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden vom pU nicht vorgelegt bzw. weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 4 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Teilpopulation der Studie CARTITUDE-4

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung in SN des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Progressionsfreies Überleben ¹⁾	Morbidity	Nein	Nein ²⁾
EQ-5D-VAS		Ja	Nein ³⁾
MySim-Q		Ja	Nein ³⁾
PGIS		Ja	Nein ³⁾
EORTC QLQ-C30	Morbidity Lebensqualität	Ja	Nein ³⁾
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja ⁴⁾ /Nein ⁵⁾

¹⁾ Primärer Endpunkt

²⁾ Es wurden keine Daten vorgelegt.

³⁾ Der pU legt keine Angaben zu Rücklaufquoten in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation vor. Aus den für die PRO-Instrumente (EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30, MySim-Q, PGIS) berichteten Nachbeobachtungsdauern von 9,1 Monaten für den Interventionsarm Ciltacel und 2,6 Monaten im Kontrollarm geht hervor, dass erhebliche Unterschiede in den Rücklaufquoten bereits zu Monat 3 bestanden

haben und die Rücklaufquote im Kontrollarm bereits zu Monat 3 deutlich unter 70 % gelegen haben muss. Die Ergebnisse können für die Nutzenbewertung daher nicht herangezogen werden. Auf eine weitere Beschreibung der Endpunkte wird daher verzichtet.

4) Gesamtraten der UE

5) Alle weiteren berichteten UE

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; MySI-m-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression Score of Severity; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SN: Stellungnahme; UE: Unerwünschte Ereignisse

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist laut SAP definiert als „Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache“ einer Person. Bei Personen, die nach Rücknahme der Einverständniserklärung verstorben sind, wird das Ereignis gewertet.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Validität

Die Erhebung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ in der Studie CARTITUDE-4 wird als valide eingeschätzt.

2.3.2 Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird aufgrund fehlender vorliegender Daten nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ ist laut SAP definiert als „Zeit ab Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod, je nachdem, was zuerst eintritt“. Krankheitsprogression ist definiert anhand der Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG). Personen, die keine dokumentierte Krankheitsprogression aufweisen und am Leben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert, bevor sie eine subsequeunte Anti-Myelom-Therapie aufnehmen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Validität

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

2.3.3 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

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

Operationalisierung

Beschreibung

Definitionen

Als unerwünschtes Ereignis (UE) werden in der Studie CARTITUDE-4 gemäß der Definition der International Council on Harmonisation alle ungünstigen medizinischen Ereignisse unabhängig von der Beurteilung eines Kausalzusammenhangs mit der Studienmedikation definiert. Dazu gehört jedes Ereignis, das neu auftritt oder dessen Schwere oder Häufigkeit sich gegenüber dem Ausgangszustand verschlimmert oder abnormale Ergebnisse von Diagnoseverfahren, einschließlich Labortest-Anomalien.

Ein schwerwiegendes UE (SUE) ist definiert als ein Ereignis, das fatal oder lebensbedrohlich war, eine Hospitalisierung (oder Verlängerung einer Hospitalisierung) nach sich zog, zu einer Behinderung oder Handlungsunfähigkeit führte, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler verursachte, eine vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch ein Medizinprodukt beinhaltete oder aus anderen Gründen medizinisch bedeutsam war.

Die Progression der Erkrankung wurde nicht als UE/SUE gewertet. Sollte das Prüfpersonal es jedoch für wahrscheinlicher halten, dass das Ereignis eher mit der Studienmedikation als mit der zugrundeliegenden Erkrankung in Verbindung steht und diese die Krankheitsprogression begünstigen könnte, sollte das Ereignis nach dem üblichen Vorgehen für UE/SUE berichtet werden.

Als UE von besonderem Interesse waren präspezifiziert

- weitere Primärmalignitäten definiert als neue primäre Malignität oder Wiederauftreten einer bereits bestehenden Malignität mit Ausnahme von MM, welche als Krankheitsprogression gemeldet werden sollte
- Neurotoxizität (einschließlich CAR-T-Zellen-assoziiertes Neurotoxizität [Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS] und andere Neurotoxizitäten)
- Zytokin-Freisetzungssyndrom

Folgende UE von besonderem Interesse wurden von der EMA definiert:

- UE mit identifiziertem Risiko
 - Neurologische Ereignisse
 - Zytokin-Freisetzungssyndrom
 - Zytopenie (außer Anämie)

- Schwere Infektion
- Hypogammaglobulinämie
- UE mit potentielltem Risiko
 - Sekundäre Malignität
 - Immunogenität
 - Präsenz von Replication-Competent Retrovirus im Blut (Laborparameter)
 - Tumorlyse-Syndrom
 - Graft-versus-Host-Disease

Therapiebedingte (treatment-emergent) UE waren definiert als UE, die ab dem Beginn der Therapie auftraten.

Erhebung von UE

Im folgenden Zeitraum werden UE erfasst:

- Ciltacel-Arm:
 - UE: ab Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Brückentherapie oder 112 Tage nach Ciltacel-Infusion – je nachdem, was zuerst eintritt – unabhängig davon, ob eine Krankheitsprogression während der Brückentherapie oder vor Tag 112 auftritt oder eine nachfolgende Anti-Myelom-Therapie vor Tag 112 begonnen wird. Danach bis Studienende lediglich diejenigen UE, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurden – außer weiterhin alle SUE und ausgewählte UE (jeweils unabhängig von Zusammenhangsbewertung).
 - SUE (unabhängig ihres Zusammenhanges mit der Studienmedikation): bis zum Studienende und im Rahmen des jährlichen Follow-ups der Longterm-Follow-up-Studie 68284528MMY4002 bis zu 15 Jahre erhoben.
 - Nicht-schwerwiegende UE werden nur dann bis zum Studienende berichtet, wenn sie als mit dem Studienmedikament im Zusammenhang stehend angesehen werden (mit Ausnahme von verzögerten UE, siehe unten)
 - Ereignisse einer HBV-Reaktivierung oder COVID-19-Infektion werden während des ersten Jahres nach Ciltacel-Infusion erhoben.
 - Folgende verzögerte UE werden ab Tag 1 der Infusion (mit Ausnahme von Malignitäten, welche ab Randomisierung erhoben werden) über den gesamten Studienzeitraum erfasst und nachfolgend in der Longterm-Follow-up-Studie 68284528MMY4002 bis zu 15 Jahre erhoben:
 - zweite Primärmalignität (alle Schweregrade)
 - Neuauftreten oder Verschlimmerung einer vorbestehenden neurologischen Störung (alle Grade)
 - Neuauftreten oder Verschlimmerung einer bereits bestehenden rheumatologischen oder anderen Autoimmunerkrankung (alle Grade)
 - Neuauftreten hämatologischer Erkrankungen des Grades ≥ 3
 - Neuauftreten einer Infektion Grad ≥ 3
- PVd/DPd-Arm: Vom Zeitpunkt der Abgabe der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason oder Bortezomib) oder bis zum Beginn der anschließenden Anti-Myelom-Therapie, wenn diese früher beginnt. Danach werden nur UE und SUE erfasst, die als mit dem Studienmedikament zusammenhängend angesehen werden.

UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 25.0 nach Systemorganklasse und Preferred Terms kodiert.

Die Einstufung des Schweregrads von UE erfolgte nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute, Version 5.0. Neben der Schweregradklassifikation gemäß CTCAE wurden das Zytokin-Freisetzungssyndrom und Neurotoxizitäten, die als im Zusammenhang mit der CAR-T-Zellen-Therapie stehend eingestuft werden, nach dem Consensus Grading System der American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) bewertet (Cytokine Release Syndrome ASTCT Consensus Grading System bzw. ICANS ASTCT Consensus Grading System [10]).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

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

Validität

Die Validität des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ ist eingeschränkt.

Der Erhebungszeitraum erstreckt sich im Ciltacel-Arm vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis Tag 112 nach Ciltacel-Infusion. Anschließend werden nur SUE und ausgewählte UE berichtet (verzögerte UE und UE, die als mit dem Studienmedikament zusammenhängend angesehen wurden). Im Kontrollarm erfolgt die UE-Erhebung im Wesentlichen bis 30 Tage nach der letzten Dosis. Danach werden nur (S)UE erfasst, die als mit dem Studienmedikament zusammenhängend angesehen werden. Eine systematische Erfassung der UE ist somit auf einen begrenzten Zeitraum beschränkt. Durch die Neuartigkeit des Therapieansatzes ist unklar, ob auch zu späteren Phasen andere UE auftreten könnten.

2.3.4 Erhebungszeitpunkte

Gesamtmortalität

- PVd/DPd-Arm: Kontinuierliche Erfassung von Studieneinschluss bis 30 Tage nach Behandlungsende (ohne nähere Angaben). Danach bis Studienende alle 28 Tage, solange noch keine Krankheitsprogression eingetreten ist, danach alle 16 Wochen. Dies erfolgt über telefonischen oder anderweitigen Kontakt bis Studienende oder bis Versterben, Lost-to-Follow-up oder Rückzug der Einverständniserklärung. Für ein darüber hinausgehendes Langzeit-Follow-up ist ebenso eine Kontaktaufnahme möglich.
- Ciltacel-Arm: Kontinuierliche Erfassung von Studieneinschluss bis Krankheitsprogression (ohne nähere Angaben). Danach bis Studienende alle 16 Wochen. Dies erfolgt über telefonischen oder anderweitigen Kontakt bis Studienende oder bis Versterben, Lost-to-Follow-up oder Rückzug der Einverständniserklärung. Für ein darüber hinausgehendes Langzeit-Follow-up ist ebenso eine Kontaktaufnahme möglich.

Unerwünschte Ereignisse

- PVd/DPd-Arm: Kontinuierliche Erfassung von Studieneinschluss bis 30 Tage nach Behandlungsende oder bis Beginn einer Folgetherapie, falls diese früher beginnt. Danach bis Studienende lediglich diejenigen (S)UE, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurden (siehe Kapitel 2.3.3.).

- Ciltacel-Arm: Kontinuierliche Erfassung von Studieneinschluss bis 30 Tage nach Brückentherapie oder bis 112 Tage nach der Ciltacel-Infusion (unabhängig von einem Krankheitsprogress), je nachdem, was zuerst eintritt. Danach bis Studienende lediglich diejenigen UE, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurden – außer weiterhin alle SUE und ausgewählte UE (jeweils unabhängig von Zusammenhangsbewertung); Reaktivierung von HB-Virus bis 1 Jahr nach der Ciltacel-Infusion (siehe Kapitel 2.3.3.).

Patientenberichtete Endpunkte (PROs, Schema siehe Tabelle 5)

- PROs sollten von den Personen ausgefüllt werden, bevor an den jeweiligen Erhebungszeitpunkten klinische oder studienbedingte Prozeduren vorgenommen und anderweitige Informationen an die Personen weitergegeben wurden, die die Wahrnehmung des gegenwärtigen Gesundheitszustands beeinflussen konnten.
- Baseline: PVD/DPd-Arm: 1. Tag von Zyklus 1 (bei jedem Zyklus bis Zyklus 5, danach siehe Tabelle 5); Ciltacel-Arm: 1. Behandlungstag (Leukapherese) vor dem Konditionierungsregime (danach siehe Tabelle 5)
- PROs werden bis Krankheitsprogression erhoben
 - EQ-5D-VAS wird zusätzlich nach Krankheitsprogression bis EOS erhoben (alle 16 Wochen)
 - PGIS: Im Ciltacel-Arm wird der PGIS nicht während der Vorbehandlungsphase (Leukapherese und Brückentherapie), sondern erst ab der Ciltacel-Infusion erhoben.

Tabelle 5: Schematische Übersicht zu den geplanten und zwischen den Studienarmen korrespondierenden Erhebungszeitpunkten der patientenberichteten Endpunkte in den beiden Armen der Studie CARTITUDE-4

Timepoint	Approximate study day	Timepoint Label	Arm A		Arm B
			PVd (21-day cycles)	DPd (28-day cycles)	
1	1	Month 1	Cycle 1 Day 1	Cycle 1 Day 1	Apheresis
2		Bridging Day 1	N/A	N/A	Day 1 of 1 st Cycle of Bridging
3	85	Month 3	Cycle 5 Day 1	Cycle 4 Day 1	Post infusion (Day 28)
4	169	Month 6	Cycle 9 Day 1	Cycle 7 Day 1	Post infusion (Day 112)
5	253	Month 9	Cycle 13 Day 1	Cycle 10 Day 1	Post infusion (Day 196)
6	337	Month 12	Cycle 17 Day 1	Cycle 13 Day 1	Post infusion (Day 280)
7+	505, 673, etc.	Month 18, Month 24, etc.	Every 8 cycles thereafter	Every 6 cycles thereafter	Every 24 weeks thereafter

Monat 1 ist definiert als Tag 1 („Day 1“) von Zyklus 1 („Cycle 1“) im PVd/DPd-Arm (Arm A) und als Leukapherese („Apheresis“) im Ciltacel-Arm (Arm B). [7]

2.4 Statistische Methoden

Analysepopulationen

- Intention-to-Treat-(ITT)-Population: Alle randomisierten Personen, die in die Studie CARTITUDE-4 eingeschlossen wurden: N = 419 (Gesamtstudie).
- Safety-Population: Alle randomisierten und eingeschlossenen Personen, die in der Studie CARTITUDE-4 mindestens einen Teil der Prüfmedikationen erhalten haben (z. B. Apherese): N = 416 (Gesamtstudie).

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Im SAP Amendment 2 vom 22. August 2022 sind die geplanten Analysen für die relevanten Endpunkte (Tabelle 4) für die 1. Interimsanalyse (Datenschnitt 1. November 2022) für die Gesamtpopulation der CARTITUDE-4 beschrieben.

Für Gesamtüberleben: Stratifizierter Log-rank-Test und stratifizierte Cox’s Regression unter Berücksichtigung der präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren. Falls die Anzahl der Ereignisse bei der 1. oder 2. Interimsanalyse gering ist, wird eine unstratifizierte Analyse inklusive unstratifiziertem p-Wert durchgeführt. Personen, die Lost-to-Follow-up waren, werden zum Zeitpunkt des Lost-to-Follow-up zensiert. Zur Schätzung des Effekts wird der Ansatz der “treatment policy strategy” verwendet, d. h. Zeitraum bis Tod unabhängig einer möglichen nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie. Die durchgeführten Analysen sind somit präspezifiziert. Für die Nutzenbewertung sind die Auswertungen in der ITT-Population relevant.

Für Sicherheit prädefiniert: Deskriptive Statistiken. Zu den für den G-BA nachgereichten Analysen der Teilpopulation macht der pU, bis auf Fußnoten in den Ergebnistabellen, keine weiteren Angaben.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 6: Verzerrungspotential der Studie CARTITUDE-4 (bewertungsrelevante Teilpopulation; Datenschnitt: 01.11.2022)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
CARTITUDE-4	Ja	Ja	Nein ¹⁾	Nein ¹⁾	Nein ²⁾	Ja ³⁾	Hoch

¹⁾ Offenes Studiendesign: Die fehlende Verblindung führt zu einem hohen Verzerrungspotential.

²⁾ Diese Einschätzung bezieht sich auf die nach der mündlichen Anhörung vom pU nachgereichten Unterlagen zu den patientenrelevanten und auf die für das Amendment beauftragten patientenrelevanten Endpunkte.

³⁾ Die Bewertung basiert auf der relevanten Teilpopulation (drei vorherige Therapien) mit N = 49 Personen (Ciltacel-Arm N = 20 und Kontroll-Arm [DPd/PVd] N = 29), entsprechend 11,7 % der Gesamtpopulation von CARTITUDE-4 (N = 419). Das Auswahlkriterium der Teilpopulation entspricht nicht einem der 3 Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung, da der Faktor „Anzahl der vorangegangenen Therapielinien“ für die Randomisierung in 1 vorherige versus 2 oder 3 vorherige Therapien kategorisiert war. Die Randomisierung erfolgte 1:1, die Teilpopulation verteilt sich jedoch auf 20 vs. 29 Personen. Anhand der Baseline-Charakteristika sind bei mehreren Charakteristika größere Imbalancen zwischen den Studienarmen (> 10 %, z.B. ECOG-Status oder ISS) vorhanden. Zwar kann bei dem per se adäquat erfolgten Randomisierungsprozess auch von zufallsbedingten Imbalancen zwischen den Studienarmen aufgrund der geringen Fallzahl ausgegangen werden. Konkrete Hinweise auf eine Verzerrung nur in eine Richtung, wie z. B. eindeutig erhöhtes Krankheitsrisiko in einem Arm, fehlen. Letztendlich ist jedoch unklar, ob eine ausreichende Strukturgleichheit zwischen den Studienarmen vorausgesetzt werden kann, sodass dieser Aspekt zu einem unklaren Verzerrungsrisiko führt.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene Autoleucel; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ISS: International Staging System; pU: Pharmazeutischer Unternehmer; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

Tabelle 7: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie CARTITUDE-4 (bewertungsrelevante Teilpopulation; Datenschnitt: 01.11.2022)

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtmortalität	Nein ¹⁾	Ja ²⁾	Nein	Nein ³⁾	Unklar
Unerwünschte Ereignisse	Nein ⁴⁾	Ja ²⁾	Nein	Ja ^{5) 6) 7)}	Hoch

¹⁾ Objektiv messbarer Endpunkt, kein erhöhtes Verzerrungspotential

²⁾ Nur anhand der Angaben aus der Gesamtstudie abschätzbar. Definition siehe Kapitel 2.4 Statistische Methoden.

³⁾ Unreife Daten, Informationsfraktion der Gesamtpopulation von CARTITUDE-4: 34 % (86 zum Interimsdatenschnitt aufgetretene Todesfälle von 250 für finale Analyse geplanten Todesfällen). Dies ist kein Aspekt des Verzerrungspotentials, bedingt jedoch eine eingeschränkte Ergebnissicherheit.

⁴⁾ Der Endpunkt ist nicht objektiv messbar und unterliegt Einschätzungen von Prüfpersonal und Studienpersonen. Dies betrifft auch die ab einem bestimmten Zeitraum nach Behandlungsende erfassten (S)UE, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurden und von denen angenommen wird, dass sie in die vorliegende Analyse mit eingingen (siehe Fußnote 7).

⁵⁾ Uneinheitliche Erfassungssystematik von (S)UE innerhalb der Studienarme: ab einem bestimmten Zeitraum nach Behandlungsende nur Erfassung von UE, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurden (Ausnahme Ciltacel-Arm: SUE und definierte verzögerte UE).

⁶⁾ Uneinheitliche Erfassungssystematik von UE zwischen den Armen: Im Ciltacel-Arm umfassendere Erhebung, da alle SUE und definierte verzögerte UE vollständig (d. h. unabhängig von der Einschätzung eines Zusammenhangs mit Studienmedikation) bis Studienende erhoben; im Kontroll-Arm [DPd/PVd] vollständig nur bis 30 Tage nach Behandlungsende und zusätzlich Begrenzung der Beobachtungszeiten anhand informativer Gründe (wie Krankheitsprogression). Dies resultiert in unterschiedlich (un)vollständiger Erfassung.

⁷⁾ Unklare Zeiträume, die in den Analysen berücksichtigt wurden: aufgrund divergierender berichteter Nachbeobachtungsdauern für Sicherheit (Ciltacel-Arm 6,5 Monate, Kontroll-Arm [DPd/PVd] 5,6 Monate) gegenüber medianer Nachbeobachtungsdauer bei den Ergebnissen zu den Sicherheitsanalysen der Teilpopulation von 15,2 Monaten bleibt unklar, inwieweit in die Analysen UE ab den definierten Zeitpunkten nach Therapieende eingehen. D. h. ob UE entsprechend der (uneinheitlichen) Erfassungssystematik über den gesamten Zeitraum bis Studienende bzw. bis zum Interimsdatenschnitt in den Analysen berücksichtigt wurden oder lediglich bis zu den Zeitpunkten, ab denen diese nur noch erhoben wurden, wenn sie in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt wurden. Dies kann zu einer möglichen teilweisen Untererfassung führen. Da der pU zu den vorgelegten Analysen und den Ergebnissen selbst keine weiterführenden Angaben macht, werden die Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Für die Gesamtraten der schweren UE (CTCAE ≥ 3) und der ergänzend berichteten UE ist dieser Aspekt vernachlässigbar, da bereits bis Monate 3–6 bei etwa 90 % der Personen in beiden Studienarmen mindestens ein schweres UE aufgetreten ist (siehe Anhang, Abbildung 3). Dies gilt jedoch nicht für einzelne, spezifische UE auf SOC- oder PT-Ebene. Im Ciltacel-Arm werden SUE durchgehend vollständig berichtet, d. h. nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene Autoleucel; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; PT: Preferred Term; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Angaben zum Studienverlauf sind in Tabelle 8 dargestellt. Der Studienverlauf ist nur zum Teil nachvollziehbar. Die für die Indikation relevante Teilpopulation der Studie CARTITUDE-4 beläuft sich auf 20 Personen im Ciltacel-Arm (9,6 % der insgesamt eingeschlossenen 208 Personen im Interventionsarm) und 29 Personen im Kontrollarm (13,7 % der insgesamt 211 eingeschlossenen Personen im Kontrollarm). Die Angaben zu Anzahl und Gründen für den Therapieabbruch im Kontrollarm in den nach der mündlichen Anhörung eingereichten Unterlagen sind unplausibel und beziehen sich nicht auf die für die Bewertung relevante Teilpopulation. Innerhalb der Gesamtpopulation des Kontrollarms brachen 63 % die Behandlung ab, größtenteils aufgrund von Krankheitsprogression (entsprechend 56 % der Gesamtpopulation des Kontrollarms). Im Ciltacel-Arm fehlen ebenfalls Angaben zu den Gründen für den Abbruch bzw. die Nichtverabreichung der primär geplanten Infusion. Insgesamt 3 Personen brachen die (geplante) Infusion mit Ciltacel ab und erhielten die Infusion nach Krankheitsprogression. Dies lässt darauf schließen, dass der primäre Abbruch bzw. die Nichtverabreichung der vorgesehenen Intervention aufgrund von Krankheitsprogression erfolgte. Weiterhin ist unklar, wie viele Personen von der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation sich zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch unter Behandlung (nur relevant im Kontrollarm) bzw. Beobachtung befanden. Aus den Angaben zum Studienverlauf für die Gesamtstudie lässt sich erkennen, dass bisher kein Lost-to-Follow-up aufgetreten ist. Die mediane Behandlungsdauer im Kontrollarm lag bei 4,9 Monaten. Angaben zur minimalen und maximalen Behandlungsdauer wurden nicht vorgelegt. Die mediane Dauer von Randomisierung bis Ciltacel-Infusion betrug 85 Tage (2,8 Monate). Angaben zur minimalen bzw. maximalen Dauer dieses Zeitraums liegen ebenfalls nicht vor.

Tabelle 8: Allgemeine Angaben; Studie CARTITUDE-4 (bewertungsrelevante Teilpopulation; Datenschnitt: 01.11.2022)

Studie CARTITUDE-4 (Teilpopulation)	Ciltacel	DPd/PVd
ITT-Population ¹⁾ , n (%)	20 (100)	29 (100)
Safety-Population, n (%)	20 (100)	27 (93) ²⁾
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation DPd/PVd, n (%) Aufgrund von: UE Krankheitsprogression Entscheidung Ärztin/Arzt Lost to Follow-up Tod Protokollverletzung Entzug der Einverständniserklärung	-	k. A. ³⁾
Ciltacel-Arm, n (%) Personen mit Leukapherese Personen mit Brückentherapie Personen mit LDC Ciltacel erhalten Abbruch der Behandlung vor primär geplanter Infusion Aufgrund von: Progression Infundiert mit Ciltacel nach Progression	20 (100) 20 (100) k. A. 20 (100) 3 (15) k. A. ³⁾ 3 (15)	-
Unter Beobachtung zum Zeitpunkt des Datenschnittes, n (%)	k. A.	k. A.

Studie CARTITUDE-4 (Teilpopulation)	Ciltacel	DPd/PVd
Abbruch der Studienteilnahme, n (%)	k. A.	k. A.
Mediane Behandlungsdauer, Monate (min; max)		4,9 (k. A.; k. A.)
Anzahl der Behandlungszyklen, Median (min; max)		k. A.
Mediane Zeit von Randomisierung bis Infusion, Tage (min; max)	85 (k. A.; k. A.)	
Mediane Zeit von Apherese bis Infusion, Tage (min; max)	79 (k. A.; k. A.)	
Mediane Beobachtungsdauer ⁴⁾ Monate (min; max)	15,9 (k. A.; k. A.)	16,0 (k. A.; k. A.)

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4 Statistische Methoden

²⁾ Gründe für den Nichterhalt der Studienmedikation waren Entzug der Einwilligung (n = 1) und Tod (n = 1).

³⁾ Die eingereichten Angaben sind unplausibel und beziehen sich nicht auf die relevante Teilpopulation.

⁴⁾ Operationalisierung bzw. deskriptive Statistik unklar.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene Autoleucel; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie CARTITUDE-4, (bewertungsrelevante Teilpopulation; ITT-Population; Datenschnitt: 01.11.2022)

Studie CARTITUDE-4 (Teilpopulation)	Ciltacel N = 20	DPd/PVd N = 29
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD)	62,85 (7,52)	58,79 (8,48)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>		
< 65 Jahre	11 (55)	19 (65,5)
65–75 Jahre	9 (45)	10 (34,5)
> 75 Jahre	0	0
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	10 (50)	18 (62,1)
Weiblich	10 (50)	11 (37,9)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>		
Kaukasisch/weiß	15 (75)	21 (72,4)
Andere	2 (10)	6 (20,7)
Keine Angabe	3 (15)	2 (6,9)
<i>ECOG-PS bei Randomisierung¹⁾, n (%)</i>		
0	9 (45)	17 (58,6)
1	11 (55)	12 (41,4)
<i>ISS bei Studieneinschluss²⁾, n (%)</i>		
I	12 (60)	14 (48,3)
II	7 (35)	10 (34,5)
III	1 (5)	5 (17,2)
<i>Myelom-Typ³⁾, n (%)</i>		
Immunglobulin G	11 (55)	15 (51,7)
Immunglobulin A	5 (25)	2 (6,9)
Leichtketten	4 (20)	9 (31)
Andere	0	3 (10,3)

Studie CARTITUDE-4 (Teilpopulation)	Ciltacel N = 20	DPd/PVd N = 29
Zytogenetisches Risiko⁴⁾, n (%)		
Hohes Risiko	4 (20)	8 (27,6)
Standardrisiko	15 (75)	18 (62,1)
Unbekannt	1 (5)	3 (10,3)
Anteil Plasmazellen im Knochenmark vor Screening⁵⁾, n (%)		
≤ 30 %	13 (65)	21 (72,4)
> 30 % bis < 60 %	1 (5)	4 (13,8)
≥ 60 %	6 (30)	4 (13,8)
Anzahl Knochenläsionen zu Studieneinschluss, n (%)		
Keine	4 (20)	11 (37,9)
1–3	6 (30)	5 (17,2)
4–10	2 (10)	4 (13,8)
Mehr als 10	8 (40)	9 (31)
Extramedulläre Erkrankung zu Studieneinschluss, n (%)		
Nein	13 (65)	20 (69)
Ja	7 (35)	9 (31)
Typ der messbaren Erkrankung, n (%)		
Nur Serum	12 (60)	10 (34,5)
Serum und Urin	3 (15)	5 (17,2)
Nur Urin	1 (5)	7 (24,1)
Freie Leichtketten	4 (20)	7 (24,1)
Veränderung der Tumorlast in der Zeit zwischen Randomisierung bis zur Infusion, n (%)	n. b.	Keine Infusion erhalten
Vergrößert		
Vergrößerung um ≥ 25 %		
Keine Veränderung		
Verringerung		
Verringerung um ≥ 50 %		
Nicht ermittelbar		
Veränderung der Tumorlast in der Zeit zwischen Randomisierung bis zur Infusion unter Berücksichtigung einer Brückentherapie, n (%)	n. b.	Keine Infusion erhalten
Vergrößerung		
Vergrößerung ≥ 25 %		
Keine Veränderung		
Verringerung		
Verringerung um ≥ 50 %		
Nicht ermittelbar		
Kreatinin Clearance, n (%)		
< 60 ml/min/1,73 m ²	2 (10)	3 (10,3)
60–90 ml/min/1,73 m ²	10 (50)	14 (48,3)
> 90 ml/min/1,73 m ²	8 (40)	12 (41,4)
Albumin, n (%)		
< 3,5 g/dl	8 (40)	5 (17,2)
≥ 3,5 g/dl	12 (60)	24 (82,8)
Mittelwert (SD), g/dl	3,6 (0,48)	3,95 (0,5)

Studie CARTITUDE-4 (Teilpopulation)	Ciltacel N = 20	DPd/PVd N = 29
<i>Beta-2-Mikroglobulin, n (%)</i>		
< 3,5 mg/l	14 (70)	18 (62,1)
3,5–5,5 mg/l	5 (25)	7 (24,1)
> 5,5 mg/l	1 (5)	4 (13,8)
Mittelwert (SD), mg/l	3,08 (1,28)	3,43 (1,84)
<i>Lactatdehydrogenase (LDH), n (%)</i>		
< 280 U/l	16 (80)	23 (79,3)
≥ 280 U/l	4 (20)	6 (20,7)
Mittelwert (SD), U/l	219,5 (73,53)	238,24 (157,26)
<i>Hämoglobin, n (%)</i>		
< 12 g/dl	14 (70)	16 (55,2)
≥ 12 g /dl	6 (30)	13 (44,8)
Mittelwert (SD), g/l	107,72 (19,10)	117,45 (20,85)
<i>Thrombozyten, n (%)</i>		
< 150.000/μl	10 (50)	11 (37,9)
> 150.000/μl	10 (50)	18 (62,1)
Mittelwert (SD), μl	155,1 (68,71)	180,59 (90,81)
<i>Leukozyten, n (%)</i>		
< 4 nl	11 (55)	10 (34,5)
≥ 4 nl	9 (45)	19 (65,5)
Mittelwert (SD), nl	3,96 (1,33)	5,11 (2,66)
<i>AST</i>		
Mittelwert (SD), U/l	21,98 (7,31)	22,34 (8,03)
<i>ALT</i>		
Mittelwert (SD), U/l	17,58 (9,83)	22,49 (11,82)
<i>Herzvor Erkrankung, n (%)</i>		
Ja	3 (15)	1 (3,4)
Nein	17 (85)	28 (96,6)
<i>Kalzium, n (%)</i>		
< 2,6 mmol/l	16 (80)	18 (96,6)
≥ 2,6 mmol/l	4 (20)	1 (3,4)
Mittelwert (SD), mmol/l	2,45 (0,21)	2,37 (0,10)
<i>C-reaktives Protein (CRP)</i>		
Mittelwert (SD), mg/l	6,83 (7,89)	11,5 (17,92)
<i>Zeit seit Diagnose</i>		
Median (min; max), Jahre	5,5 (2; 16,2)	5 (2,4; 13)
<i>3 vorherige Therapielinien, n (%)</i>	20 (100)	29 (100)
<i>Vorherige autologe Stammzelltransplantation, n (%)</i>		
Ja	18 (90)	27 (93,1)
Nein	2 (10)	2 (6,9)
<i>Vorherige allogene Stammzelltransplantation, n (%)</i>		
Ja	0	0
Nein	20 (100)	29 (100)
<i>Zeit seit autologer Stammzelltransplantation</i>		
Median (min; max), Monate	68,6 (10,3; 185,5)	58,5 (19,6; 143,8)

Studie CARTITUDE-4 (Teilpopulation)	Ciltacel N = 20	DPd/PVd N = 29
<i>Durchschnittliche mediane Dauer der vorherigen Therapielinie, n (%)</i>		
< 8 Monate	1 (5)	0
8–12 Monate	4 (20)	4 (13,8)
12–18 Monate	4 (20)	9 (31)
> 18 Monate	11 (55)	16 (55,2)
Median (min; max), Monate	22,1 (8,1; 64,7)	20,2 (9,5; 52,1)
<i>Tiefe des Ansprechens auf die vorherige Therapie, n (%)</i>		
< PR	6 (30)	9 (31)
PR/VGPR	11 (55)	14 (48,3)
≥ CR	2 (10)	3 (10,3)
Unbekannt	1 (5)	3 (10,3)
<i>Refraktäritätsstatus, n (%)</i>		
≤ 3-fach	15 (75)	22 (75,9)
4-fach	5 (25)	6 (20,7)
≥ 5-fach	0	1 (3,4)

¹⁾ Erhebung in den Tagen 3 bis 6 nach Randomisierung im Ciltacel-Arm und Erhebung innerhalb von 7 Tagen nach Randomisierung im Kontrollarm.

²⁾ Stratifizierte Randomisierung nach ISS zum Screeningzeitpunkt.

³⁾ Es liegen vor allem monoklonale Gammopathien vor. In der Gesamtpopulation wurden 0,9 % biklonale Gammopathien berichtet.

⁴⁾ Die molekularen Subgruppen del17p, t(4;14), t(14;16) waren als Hohes Risiko präspezifiziert.

⁵⁾ Erhoben innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung während des Screenings. Wenn die Erhebung innerhalb von 42 Tagen vor der Randomisierung durchgeführt worden ist, wurde dieser Wert verwendet.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; Ciltacel: Ciltacabtagene Autoleucel; CR: Komplettes Ansprechen; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status, ISS: International Staging System; ITT: Intention-to-Treat; n. b.: nicht berechenbar; PR: Partielles Ansprechen; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; SD: Standardabweichung; SAP: Statistischer Analyseplan; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen.

Protokollverletzungen

Anhand der für die bewertungsrelevante Teilpopulation der Studie CARTITUDE-4 dokumentierten Protokollverletzungen (u. a. 4 wesentliche) ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens. Viele der geringfügigen Protokollverletzungen sind aufgrund COVID-19-Infektion bedingte Verschiebungen von entsprechend dem Studienzeitplan vorgesehenen Studienvisiten.

Begleitmedikation

Anhand der für die bewertungsrelevante Teilpopulation der Studie CARTITUDE-4 dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens der in die Nutzenbewertung aufgenommenen Endpunkte.

Folgetherapien

Im Ciltacel-Arm erhielten 2 Personen 1 nachfolgende Therapielinie, 1 Person 2 nachfolgende Therapielinien, 1 Person erhielt 3 nachfolgende Therapielinien und 16 keine nachfolgende Therapie. Im Kontrollarm erhielten 16 Personen 1 nachfolgende Therapielinie, 6 Personen 2, 1 Person 3 nachfolgende Therapielinien und 6 Personen begannen keine nachfolgende Therapie. Anhand der Darstellung ist die Anzahl der Personen, die mehrere Folgetherapien

erhielten, nicht ersichtlich. Aufgrund der Folgetherapien wird der Ansatz der „treatment policy strategy“ zur Analyse des Gesamtüberlebens (siehe Kapitel 2.4) als passend bewertet.

Tabelle 10: Folgetherapien; Studie CARTITUDE-4 (bewertungsrelevante Teilpopulation; ITT-Population; Datenschnitt: 01.11.2022)

Studie CARTITUDE-4 Folgetherapien	Ciltacel N = 20 n (%)	DPd/PVd N = 29 n (%)
Art der Folgetherapie		
Ciltacabtagene Autoleucel-Carfilzomib-Cyclophosphamid-Dexamethason-Fludarabin	1 (5)	0
Carfilzomib-Cyclophosphamid-Dexamethason	1 (5)	1 (3,4)
Ciltacabtagene Autoleucel-Cyclophosphamid-Fludarabin	2 (10)	0
Cisplatin-Cyclophosphamid-Dexamethason-Etoposid	1 (5)	0
Dexamethason-Isatuximab-Pomalidomid	1 (5)	0
Talquetamab	1 (5)	0
Antineoplastische Monoklonale Antikörper		1 (3,4)
Belantamab Mafodotin		2 (6,9)
Belantamab Mafodotin-Bortezomib-Dexamethason		1 (3,4)
Belantamab Mafodotin-Carfilzomib-Dexamethason		1 (3,4)
Belantamab Mafodotin-Dexamethason		1 (3,4)
Belantamab Mafodotin-Melphalan		1 (3,4)
Bendamustin-Bortezomib-Dexamethason		1 (3,4)
Bortezomib-CAR-T-Zell-Therapie (nicht anderweitig spezifiziert)-Cyclophosphamid-Daratumumab-Dexamethason-Fludarabin		1 (3,4)
Bortezomib-Cisplatin-Cyclophosphamid-Dexamethason-Doxorubicin-Etoposid		1 (3,4)
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason		1 (3,4)
Bortezomib-Dexamethason-Doxorubicin		1 (3,4)
Bortezomib-Dexamethason-Panobinostat		1 (3,4)
Bortezomib-Dexamethason-Selinexor		1 (3,4)
Carfilzomib-Dexamethason		1 (3,4)
Carfilzomib-Dexamethason-Pomalidomid		1 (3,4)
Cisplatin-Cyclophosphamid-Dexamethason-Doxorubicin-Etoposid		1 (3,4)
Cyclophosphamid-Dexamethason		2 (6,9)
Cyclophosphamid-Dexamethason-Fludarabin-Idcabtagene Vicleucel		1 (3,4)
Cytarabin-Daratumumab-Hydrocortison-Methotrexat Natrium		1 (3,4)
Dexamethason-Doxorubicin-Vincristin		1 (3,4)
Dexamethason-Ixazomib-Lenalidomid		1 (3,4)
Elranatamab		2 (6,9)
Investigative Arzneimittel		1 (3,4)
Isatuximab-Pomalidomid		1 (3,4)
Melphalan-Prednisolon		1 (3,4)
Teclistamab		2 (6,9)

3.2 Mortalität

Tabelle 11: Gesamtüberleben Studie CARTITUDE-4 (bewertungsrelevante Teilpopulation; ITT-Population; Datenschnitt: 01.11.2022)

Studie CARTITUDE-4 Gesamtmortalität ¹⁾	Ciltacel N = 20	DPd/PVd N = 29
Tod jeglicher Ursache, n (%)	4 (20,0)	11 (37,9)
Zensurierungen ²⁾ , n (%)	16 (80,0)	18 (62,1)
Zensierungsgrund	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungsdauer in Monaten (min; max)	15,8 (k. A.; k. A.)	15,2 (k. A.; k. A.)
Mediane Überlebensdauer in Monaten [95%-KI]	n. e. [19,15; n. b.]	15,7 [14,85; n. b.]
Hazard Ratio ³⁾ [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	0,42 [0,13; 1,32]; 0,14	

- 1) Die Gesamtmortalität wurde unabhängig davon analysiert, ob eine nachfolgende Anti-Myelom-Therapie gegeben wurde.
- 2) Personen, die noch lebten oder mit unbekanntem Vitalstatus oder in der Nachbeobachtung verloren gegangen sind, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.
- 3) Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell.
- 4) Zweiseitiger p-Wert mittels Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Methode.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene Autoleucel; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

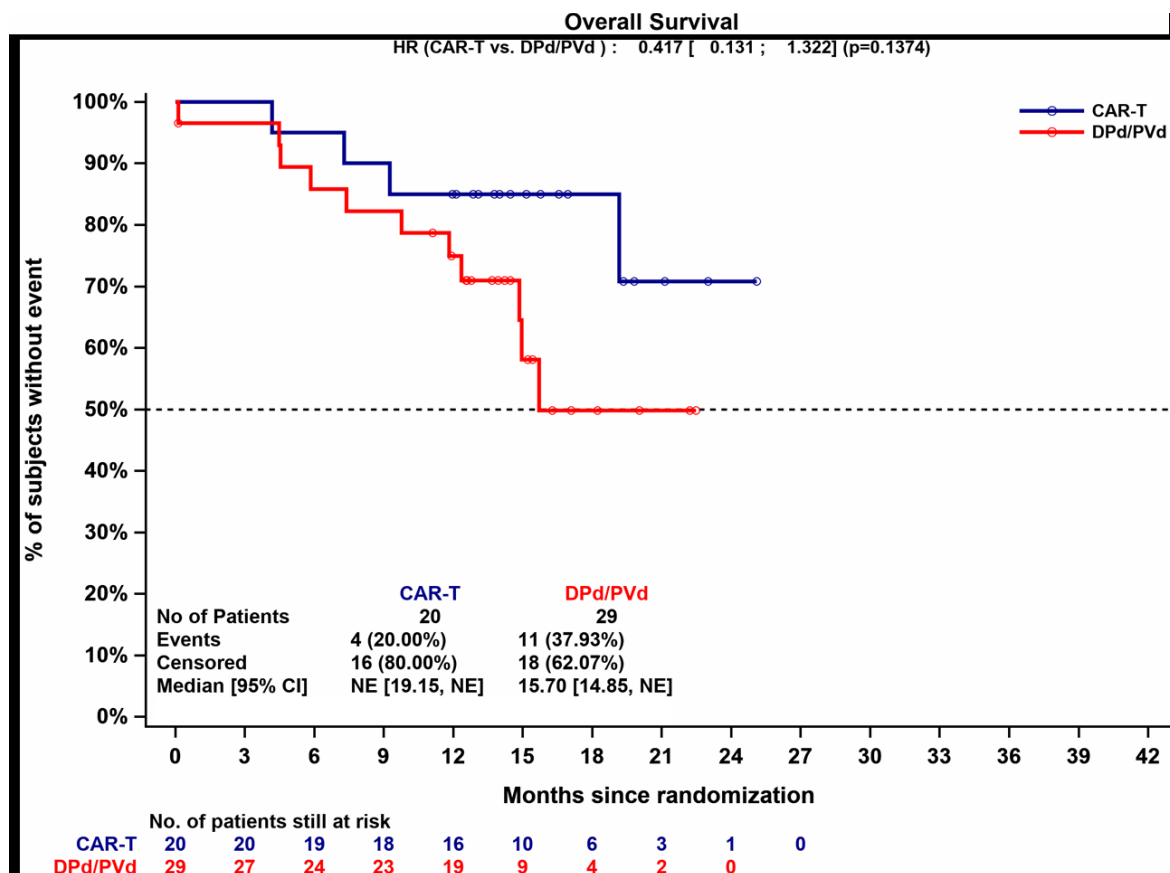


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Gesamtüberlebensdauer der Studie CARTITUDE-4 (bewertungsrelevante Teilpopulation; ITT-Population; Datenschnitt: 01.11.2022) [8]

3.3 Morbidität

Patientenberichtete Endpunkte (PRO-Instrumente EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30, MySIm-Q, PGIS)

Keine verwertbaren Daten (siehe Tabelle 4, Fußnote 3 in Kapitel 2.3 Endpunkte)

3.4 Lebensqualität

Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30)

Keine verwertbaren Daten (siehe Tabelle 4, Fußnote 3 in Kapitel 2.3 Endpunkte)

3.5 Sicherheit

Tabelle 12: Zusammenfassung der UE (Gesamtraten); bewertungsrelevante Teilpopulation der Studie CARTITUDE-4, Safety-Population (Datenschnitt: 01.11.2022)

Studie CARTITUDE-4, bewertungsrelevante Teilpopulation Personen mit ≥ 1 Ereignis	Ciltacel N = 20 n (%)	DPd/PVd N = 27 n (%)	Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ¹⁾
UE (ergänzend berichtet)	20 (100)	27 (100)	-
UE CTCAE-Grad ≥ 3	20 (100)	25 (92,6)	1,45 [0,79; 2,69] 0,24
SUE ²⁾	11 (55,0)	9 (33,3)	1,87 [0,76; 4,56] 0,17
Therapieabbruch aufgrund von UE	k. A.	k. A.	k. A.

¹⁾ Unterschiedliche Angaben, ob stratifiziert ausgewertet

²⁾ Im Ciltacel-Arm wurden SUE durchgehend vollständig erfasst (d. h. nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend). Im DPd/PVd-Arm wurden ab 30 Tage nach Behandlungsende nur SUE erfasst, die als mit dem Studienmedikament zusammenhängend angesehen wurden.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene Autoleucel; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Aufgrund der Limitationen werden die übrigen Daten im Anhang dargestellt. (siehe Kapitel 2.5 Verzerrungspotential und Kapitel 4.3 Sicherheit).

4 Fazit

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet und bewertete Teilpopulation

Ciltacabtagene Autoleucel (CARVYKTI®) ist zugelassen für die Behandlung erwachsener 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 Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

In der im Amendment zu bewertenden Teilpopulation der Studie CARTITUDE-4 waren Erwachsene eingeschlossen mit rezidiviertem und Lenalidomid-refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor 3 Vortherapien erhalten hatten, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen CD38-Antikörper, und eine Krankheitsprogression während der letzten Therapie hatten. In die Studie CARTITUDE-4 waren jedoch keine Personen mit mehr als 3 Vortherapien eingeschlossen. Somit wird durch die Teilpopulation das Anwendungsgebiet näherungsweise abgebildet, jedoch fehlen Daten für Personen mit mehr als 3 Vortherapien.

4.2 Design und Methodik der Studie

Die Studie CARTITUDE-4 ist eine zweiarmige, offene, multizentrische Phase-III-RCT mit stratifizierter 1:1-Randomisierung:

- Intervention: Ciltacabtagene Autoleucel (Ciltacel) mit regelhaft vorangehender Brückentherapie. Die Wahl der Brückentherapie (PVd oder DPd) wurde vom Prüfpersonal vor der Randomisierung getroffen.
- Kontrolle: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd) oder Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd). Die Wahl der Therapie wurde vom Prüfpersonal vor der Randomisierung getroffen.

Den Auswertungen liegt die präspezifizierte, von der Behörde (keine weiteren Angaben) anhand geplanter Ereignisanteile für PFS modifizierte 1. Interimsanalyse zugrunde (Datenschnitt 1. November 2022). Die Bewertung basiert auf der relevanten Teilpopulation (drei vorherige Therapielinien) mit N = 49 Personen (Ciltacel-Arm N = 20 und Kontroll-Arm [DPd/PVd] N = 29), entsprechend lediglich 11,7 % der Gesamtpopulation der Studie CARTITUDE-4 (N = 419). Trotz adäquat erfolgtem 1:1-Randomisierungsprozess ist letztendlich unklar, ob eine ausreichende Strukturgleichheit zwischen den Studienarmen vorausgesetzt werden kann, sodass dieser Aspekt zu einem unklaren Verzerrungsrisiko auf Studienebene führt (siehe Kapitel 2.5 Verzerrungspotential). Insgesamt ist der Studienverlauf und Patientenfluss für die Teilpopulation unzureichend dokumentiert, sodass sich nachfolgende Limitationen ergeben.

4.3 Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

Das Gesamtüberleben in der Teilpopulation ist mit einem Hazard Ratio von 0,42 [95%-KI: 0,13; 1,32] und einem p-Wert von 0,14 nicht statistisch signifikant bei einem unklaren Verzerrungspotential (siehe Kapitel 2.5 Verzerrungspotential). Die mediane Nachbeobachtungszeit in der Teilpopulation ist mit 15,2 Monaten noch verhältnismäßig kurz. Folglich sind die Daten noch unreif, da die Informationsfraktion der Gesamtpopulation von CARTITUDE-4 zum Zeitpunkt des Interimsdatenschnittes lediglich 34 % der für die finale

Analyse des Gesamtüberlebens geplanten Ereignisse beträgt. Daher ist die Ergebnissicherheit zusätzlich eingeschränkt.

Morbidität und Lebensqualität

Der pU legte zu folgenden in der Studie CARTITUDE-4 erhobenen patientenberichteten und unmittelbar patientenrelevanten Endpunkten Unterlagen vor: EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30, MySim-Q und PGIS. Allerdings sind die Ergebnisse aufgrund unzureichender Daten nicht verwertbar.

Zu den Rücklaufquoten für die relevante Teilpopulation liegen keine Angaben vor. Jedoch kann aufgrund der für die PRO-Instrumente berichteten Nachbeobachtungsdauer von 2,6 Monaten im Kontrollarm geschlossen werden, dass ab diesem Zeitpunkt von geschätzt der Hälfte der Personen des DPd/PVd-Arms keine Fragebögen vorlagen, sodass die Rücklaufquote ab Monat 3 bereits bei $\leq 50\%$ gelegen haben muss. Anhand der Nachbeobachtungsdauer von 9,1 Monaten für den Interventionsarm Ciltacel muss zudem von erheblichen Unterschieden in den Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen ausgegangen werden. Auf Basis der bereits zu Monat 3 anzunehmenden deutlich unter 70 % liegenden Rücklaufquoten und der sehr unterschiedlichen Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen werden die Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Sicherheit

Die Auswertungen zu UE beziehen sich auf Ereignisse, die ab dem Beginn der Studienbehandlung aufgetreten sind. Im Laufe der Studie CARTITUDE-4 ändert sich die Erfassungssystematik von (S)UE (ab bestimmten Zeitpunkten teilweise nur noch UE, die vom Prüfpersonal im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurden). Zusätzlich differiert diese unterschiedliche Erfassungssystematik auch zwischen den beiden Studienarmen. Der pU macht unklare bzw. divergierende Angaben zur Länge der bei der Analyse zur Sicherheit zugrundeliegenden Nachbeobachtungszeiten. Der pU gibt in der Stellungnahme zum einen einen kürzeren Nachbeobachtungsraum von im Median 6,5 Monaten im Ciltacel-Arm und 5,6 Monaten im DPd/PVd-Arm an. Es ist anzunehmen, dass dieser mediane Zeitraum im Ciltacel-Arm dem laut Studienprotokoll definierten vollumfänglichen Erfassungszeitraum entspricht: ab Randomisierung bis Ciltacel-Infusion (im Median 85 Tage) und im Anschluss bis zu weiterer 112 Tage. Im DPd/PVd-Arm scheint der Zeitraum weitgehend der medianen Behandlungsdauer von 4,9 Monaten plus 30 Tagen Nachbeobachtung zu entsprechen. Als weiterer divergierender Zeitraum ist bei den Ergebnistabellen der Analysen zur Sicherheit eine mediane Nachbeobachtungsdauer der gesamten Teilpopulation von 15,2 Monaten vermerkt (für die mediane Studiennachbeobachtungsdauer der Teilpopulation gibt der pU 15,9 bzw. 16,0 Monate an (Tabelle 8)). Aus den Kaplan-Meier-Kurven ergeben sich jedoch Hinweise, dass bei den Analysen diejenigen UE berücksichtigt wurden, die nicht im Zusammenhang mit der jeweiligen Studienmedikation bewertet wurden (entsprechend der Erfassungssystematik in den beiden Armen). Somit würden UE, die in den Zeiträumen danach erfasst wurden, nicht mehr in die Analysen eingehen (Nichtberücksichtigung, da als in Zusammenhang mit Studienmedikation stehend). Dies kann zu einer möglichen teilweisen Untererfassung führen (siehe Abbildung 5). Bei den Gesamtraten der schwerwiegenden UE sind diese im Ciltacel-Arm zwar vollständig erfasst, im DPd/PVd-Arm ist eine mögliche Untererfassung nach Therapieende nicht auszuschließen. Für die Gesamtraten der schweren UE (CTCAE ≥ 3) und der ergänzend berichteten UE ist dieser Aspekt vernachlässigbar, da bereits bis Monate 3–6 bei etwa 90 % der Personen in beiden Studienarmen mindestens ein schweres UE aufgetreten ist (siehe Anhang, Abbildung 3). Dies gilt jedoch nicht für einzelne, spezifische UE auf SOC- oder PT-Ebene.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Die Progression der Erkrankung wurde nicht als UE/SUE gewertet. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Da der pU zu den vorgelegten Analysen und den Ergebnissen keine weiterführenden Angaben macht, werden die Ergebnisse bis auf die Gesamtraten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen und im Anhang dargestellt.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo; Wirkstoff: Ciltacabtagene Autoleucel [online]. Berlin (GER): G-BA; 15. Mai. 2023. [Zugriff: 10.07.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6402/2023-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Ciltacabtagene%20autoleucel-D-919.pdf.
2. **Janssen-Cilag.** 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, Analysen Subpopulation [unveröffentlicht]. 03.07.2023.
3. **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.
4. **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.
5. **Janssen-Cilag International.** Carvykti® $3,2 \times 10^6 - 1,0 \times 10^8$ Zellen Infusionsdispersion [online]. 25.05.2022. Berlin. [Zugriff: 22.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. **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.
7. **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.
8. **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.
9. **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.
10. **Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al.** ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(4):625-638.

Anhang

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades

Tabelle 13: UE jeglichen Schweregrades mit Inzidenz $\geq 10\%$; bewertungsrelevante Teilpopulation der Studie CARTITUDE-4, Safety-Population (Datenschnitt: 01.11.2022)

Studie CARTITUDE-4 UE jeglichen Schweregrades MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Ciltacel N = 20 n (%)	DPd/PVd N = 27 n (%)	Hazard Ratio ¹ [95%-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	20 (100,0)	20 (74,1)	1,63 [0,86; 3,08] 0,1331
Neutropenie	18 (90,0)	18 (66,7)	1,43 [0,73; 2,83] 0,2996
Anämie	14 (70,0)	7 (25,9)	3,51 [1,41; 8,74] 0,0069
Thrombozytopenie	12 (60,0)	9 (33,3)	1,88 [0,79; 4,46] 0,1548
Lymphopenie	7 (35,0)	3 (11,1)	3,42 [0,88; 13,27] 0,0749
Leukopenie	5 (25,0)	1 (3,7)	7,59 [0,89; 65,11] 0,0645
Febrile Neutropenie	2 (10,0)	2 (7,4)	1,31 [0,19; 9,35] 0,7835
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (85,0)	15 (55,6)	1,57 [0,78; 3,19] 0,2088
Nausea	10 (50,0)	1 (3,7)	18,56 [2,37; 145,33] 0,0054
Diarrhö	6 (30,0)	6 (22,2)	1,35 [0,44; 4,18] 0,6049
Obstipation	5 (25,0)	10 (37,0)	0,61 [0,21; 1,79] 0,3686
Erbrechen	3 (15,0)	1 (3,7)	5,94 [0,60; 59,21] 0,1286
Abdominalschmerz	1 (5,0)	4 (14,8)	0,42 [0,04; 4,03] 0,4503
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (85,0)	16 (59,3)	1,48 [0,75; 2,93] 0,2617
Pyrexie	14 (70,0)	4 (14,8)	7,29 [2,37; 22,42] 0,0005
Schüttelfrost	3 (15,0)	0	nicht berechenbar
Fatigue	3 (15,0)	5 (18,5)	0,83 [0,198; 3,472] 0,7982
Peripheres Ödem	2 (10,0)	2 (7,4)	1,41 [0,20; 10,00] 0,7319
Asthenie	1 (5,0)	4 (14,8)	0,34 [0,04; 3,04] 0,3336
Erkrankungen des Immunsystems	16 (80,0)	0	nicht berechenbar
Zytokin-Freisetzungssyndrom	14 (70,0)	0	nicht berechenbar
Hypogammaglobulinämie	11 (55,0)	0	nicht berechenbar
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (70,0)	18 (66,7)	0,90 [0,43; 1,88] 0,7863
Reaktivierung einer Cytomegalievirus-Infektion	3 (15,0)	0	nicht berechenbar
COVID-19	2 (10,0)	2 (7,4)	1,23 [0,17; 8,85] 0,8349
COVID-19-Pneumonie	2 (10,0)	2 (7,4)	1,52 [0,20; 11,68] 0,6897
Infektion an der Katheterstelle	2 (10,0)	0	nicht berechenbar
Escherichia-Harnwegsinfektion	2 (10,0)	0	nicht berechenbar
Infektion der unteren Atemwege	2 (10,0)	0	nicht berechenbar

Studie CARTITUDE-4 UE jeglichen Schweregrades MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Ciltacel N = 20 n (%)	DPd/PVd N = 27 n (%)	Hazard Ratio ¹ [95%-KI]; p-Wert
Pneumonie	2 (10,0)	1 (3,7)	3,10 [0,28; 34,48] 0,3579
Rhinovirus-Infektion	2 (10,0)	1 (3,7)	2,74 [0,24; 30,93] 0,4150
Infektion der oberen Atemwege	1 (5,0)	3 (11,1)	0,58 [0,06; 5,91] 0,6476
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (65,0)	9 (33,3)	2,32 [0,100; 5,42] 0,0531
Hypokaliämie	6 (30,0)	5 (18,5)	1,77 [0,54; 5,82] 0,3442
Verminderter Appetit	5 (25,0)	2 (7,4)	3,62 [0,70; 18,68] 0,1243
Hyperkalzämie	3 (15,0)	1 (3,7)	4,26 [0,44; 40,97] 0,2095
Hyponatriämie	3 (15,0)	0	nicht berechenbar
Hypokalzämie	2 (10,0)	0	nicht berechenbar
Hypomagnesiämie	2 (10,0)	0	nicht berechenbar
Hypophosphatämie	2 (10,0)	2 (7,4)	2,79 [0,25; 30,75] 0,4029
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	11 (55,0)	12 (44,4)	1,56 [0,66; 3,68] 0,3110
Rückenschmerzen	4 (20,0)	5 (18,5)	1,17 [0,31; 4,42] 0,8149
Schmerzen in den Extremitäten	3 (15,0)	0	nicht berechenbar
Arthralgie	2 (10,0)	2 (7,4)	2,14 [0,26; 17,73] 0,4802
Knochenschmerzen	1 (5,0)	4 (14,8)	0,32 [0,04; 2,83] 0,3032
Muskelspasmus	1 (5,0)	5 (18,5)	0,34 [0,04; 3,00] 0,3287
Erkrankungen des Nervensystems	10 (50,0)	15 (55,6)	0,93 [0,42; 2,07] 0,8541
Kopfschmerzen	5 (25,0)	3 (11,1)	2,37 [0,57; 9,96] 0,2372
Schwindel	2 (10,0)	3 (11,1)	0,91 [0,15; 5,422] 0,9137
Fazialisparese	2 (10,0)	0	nicht berechenbar
Periphere sensorische Neuropathie	2 (10,0)	7 (25,9)	0,37 [0,078; 1,80] 0,2193
Untersuchungen	9 (45,0)	7 (25,9)	2,64 [0,92; 7,61] 0,0722
Alanin-Aminotransferase erhöht	4 (20,0)	2 (7,4)	2,81 [0,51; 15,36] 0,2331
Aspartat-Aminotransferase erhöht	4 (20,0)	0	nicht berechenbar
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	3 (15,0)	0	nicht berechenbar
Verringertes Gewicht	3 (15,0)	2 (7,4)	2,05 [0,34; 12,33] 0,4335
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	2 (10,0)	1 (3,7)	2,89 [0,26; 31,85] 0,3866
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (40,0)	9 (33,3)	1,22 [0,47; 3,20] 0,6819
Husten	3 (15,0)	2 (7,4)	2,02 [0,34; 12,08] 0,4428
Hypoxie	3 (15,0)	0	nicht berechenbar
Oropharyngeale Schmerzen	2 (10,0)	1 (3,7)	5,86 [0,423; 81,33] 0,1874
Dyspnoe	1 (5,0)	5 (18,5)	0,24 [0,028; 2,082] 0,1967

Studie CARTITUDE-4 UE jeglichen Schweregrades MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Ciltacel N = 20 n (%)	DPd/PVd N = 27 n (%)	Hazard Ratio¹ [95%-KI]; p-Wert
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (30,0)	6 (22,2)	1,37 [0,44; 4,24]; 0,55902
Ausschlag	2 (10,0)	1 (3,7)	2,80 [0,25; 30,87] 0,4010
Erythema	0	3 (11,1)	nicht berechenbar
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (25,0)	6 (22,2)	1,51 [0,44; 5,24] 0,5127
Sturz	2 (10,0)	0	nicht berechenbar
Gefäßerkrankungen	5 (25,0)	3 (11,1)	2,38 [0,57; 9,96] 0,2362
Hypertension	3 (15,0)	2 (7,4)	2,09 [0,35; 12,53] 0,4192
Hypotension	2 (10,0)	0	nicht berechenbar
Psychiatrische Erkrankungen	3 (15,0)	8 (29,6)	0,44 [0,12; 1,65] 0,2232
Angstzustände	2 (10,0)	1 (3,7)	2,87 [0,26; 31,71] 0,3888
Insomnie	1 (5,0)	6 (22,2)	0,20 [0,02; 1,69] 0,1400
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (15,0)	4 (14,8)	1,29 [0,27; 6,09] 0,7453
Augenerkrankungen	2 (10,0)	3 (11,1)	0,96 [0,16; 5,81] 0,9653
Trockene Augen	2 (10,0)	0	nicht berechenbar

¹⁾ Keine Angaben zu Modell und wie Berechnung erfolgte.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene Autoleucel; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 14: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 %; bewertungsrelevante Teilpopulation der Studie CARTITUDE-4, Safety-Population (Datenschnitt: 01.11.2022)

Studie CARTITUDE-4 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Ciltacel N = 20 n (%)	DPd/PVd N = 27 n (%)	Hazard Ratio¹ [95%-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	20 (100,0)	18 (66,7)	1,87 [0,97; 3,61] 0,0627
Neutropenie	18 (90,0)	16 (59,3)	1,67 [0,83; 3,36] 0,1550
Anämie	11 (55,0)	5 (18,5)	3,61 [1,25; 10,41] 0,0175
Thrombozytopenie	10 (50,0)	7 (25,9)	2,00 [0,76; 5,26] 0,1606
Lymphopenie	6 (30,0)	3 (11,1)	2,86 [0,72; 11,46] 0,1372
Leukopenie	5 (25,0)	0	nicht berechenbar
Febrile Neutropenie	2 (10,0)	2 (7,4)	1,32 [0,19; 9,35] 0,7835

Studie CARTITUDE-4 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Ciltacel N = 20 n (%)	DPd/PVd N = 27 n (%)	Hazard Ratio¹ [95%-KI]; p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (30,0)	7 (25,9)	1,39 [0,440; 4,359] 0,5775
COVID-19-Pneumonie	2 (10,0)	2 (7,4)	1,52 [0,20; 11,68] 0,6897
Septischer Schock	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Bordetella-Infektion	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Infektion an der Katheterstelle	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Reaktivierung einer Cytomegalievirus- Infektion	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Infektion der unteren Atemwege	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Pneumonie	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Virale Lungenentzündung (Parainfluenzae)	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Pseudomonas-Pneumonie	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Pseudomonas-Sepsis	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Untersuchungen	4 (20,0)	1 (3,7)	5,83 [0,65; 52,21] 0,1148
Aspartat-Aminotransferase erhöht	3 (15,0)	0	nicht berechenbar
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	2 (10,0)	0 (0,0)	nicht berechenbar
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (5,0)	1 (3,7)	1,38 [0,09; 22,08] 0,8196
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Elektrokardiogramm-QT verlängert	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (15,0)	2 (7,4)	1,95 [0,32; 11,71] 0,4661
Verminderter Appetit	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Hyperkalzämie	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Hyperglykämie	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Hyperlipasämie	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Hypophosphatämie	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (10,0)	3 (11,1)	0,87 [0,14; 5,22] 0,8775
Diarrhö	2 (10,0)	2 (7,4)	1,29 [0,18; 9,22] 0,7974
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (10,0)	0	nicht berechenbar
Pyrexie	2 (10,0)	0	nicht berechenbar
Gefäßerkrankungen	2 (10,0)	1 (3,7)	2,76 [0,25; 30,41] 0,4076
Hypertension	1 (5,0)	1 (3,7)	1,38 [0,09; 22,08] 0,8196
Orthostatische Hypotension	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Erkrankungen des Immunsystems	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Hypogammaglobulinämie	1 (5,0)	0	nicht berechenbar

Studie CARTITUDE-4 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Ciltacel N = 20 n (%)	DPd/PVd N = 27 n (%)	Hazard Ratio ¹ [95%-KI]; p-Wert
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (5,0)	2 (7,4)	0,60 [0,05; 6,77] 0,6817
Schmerzen in den Extremitäten	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (5,0)	1 (3,7)	1,72 [0,11; 28,13] 0,7025
Akute Nierenschädigung	1 (5,0)	1 (3,7)	1,72 [0,11; 28,13] 0,7025
Erkrankungen des Nervensystems	0	2 (7,4)	nicht berechenbar
Synkope	0	2 (7,4)	nicht berechenbar

¹⁾ Keine Angaben zu Modell und wie Berechnung erfolgte.

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene Autoleucel; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE wurden im Ciltacel-Arm über den gesamten Studienzeitraum vollumfänglich erfasst. Im PVd/DPd-Arm wurden nach 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation nur SUE erfasst, die als mit dem Studienmedikament zusammenhängend angesehen werden.

Tabelle 15: Schwerwiegende UE mit Inzidenz $\geq 5\%$; bewertungsrelevante Teilpopulation der Studie CARTITUDE-4, Safety-Population (Datenschnitt: 01.11.2022)

Studie CARTITUDE-4 Schwerwiegende UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Ciltacel N = 20 n (%)	DPd/PVd N = 27 n (%)	Hazard Ratio ¹ [95%-KI]; p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (40,0)	7 (25,9)	1,66 [0,59; 4,67] 0,3380
COVID-19-Pneumonie	2 (10,0)	2 (7,4)	1,52 [0,20; 11,68] 0,6897
Herpes Zoster	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Infektion der unteren Atemwege	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Pneumonie	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Virale Lungenentzündung (Parainfluenzae)	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Pseudomonas-Pneumonie	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Respiratory Syncytial Virus Pneumonie	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Pseudomonale Sepsis	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Infektion der Atemwege	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (10,0)	0	nicht berechenbar
Diarrhö	2 (10,0)	0	nicht berechenbar
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	k. A.	k. A.	k. A.
Anämie	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Febrile Neutropenie	1 (5,0)	2 (7,4)	0,67 [0,06; 7,39] 0,7433

Studie CARTITUDE-4 Schwerwiegende UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Ciltacel N = 20 n (%)	DPd/PVd N = 27 n (%)	Hazard Ratio ¹ [95%-KI]; p-Wert
Untersuchungen	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Aspartat-Aminotransferase erhöht	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Schmerzen in den Extremitäten	1 (5,0)	0	nicht berechenbar
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (5,0)	1 (3,7)	1,72 [0,106; 28,128] 0,7025
Akute Nierenschädigung	1 (5,0)	1 (3,7)	1,72 [0,106; 28,128] 0,7025

¹⁾ Keine Angaben zu Modell und wie Berechnung erfolgte

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene Autoleucel; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

In der nachfolgenden Tabelle sind die UE von besonderem Interesse Zytokin-Freisetzungssyndrom und Neurotoxizität zusammengefasst. Für die anderen UE von besonderem Interesse (siehe Kapitel 2.3.3) konnten keine Angaben für die bewertungsrelevante Teilpopulation identifiziert werden.

Tabelle 16: UE von besonderem Interesse; bewertungsrelevante Teilpopulation der Studie CARTITUDE-4, Safety-Population (Datenschnitt: 01.11.2022)

Studie CARTITUDE-4 UE von besonderem Interesse	Ciltacel N = 20 n (%)	DPd/PVd N = 27 n (%)	Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert
Zytokin-Freisetzungssyndrom			
Alle Schweregrade	8 (40,0)	0	nicht berechenbar
Grad ≥ 3	0	0	
SUE	0	0	
Neurotoxizität			
Alle Schweregrade	14 (70,0)	0	nicht berechenbar
Grad ≥ 3	0	0	
SUE	0	0	

Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene Autoleucel; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

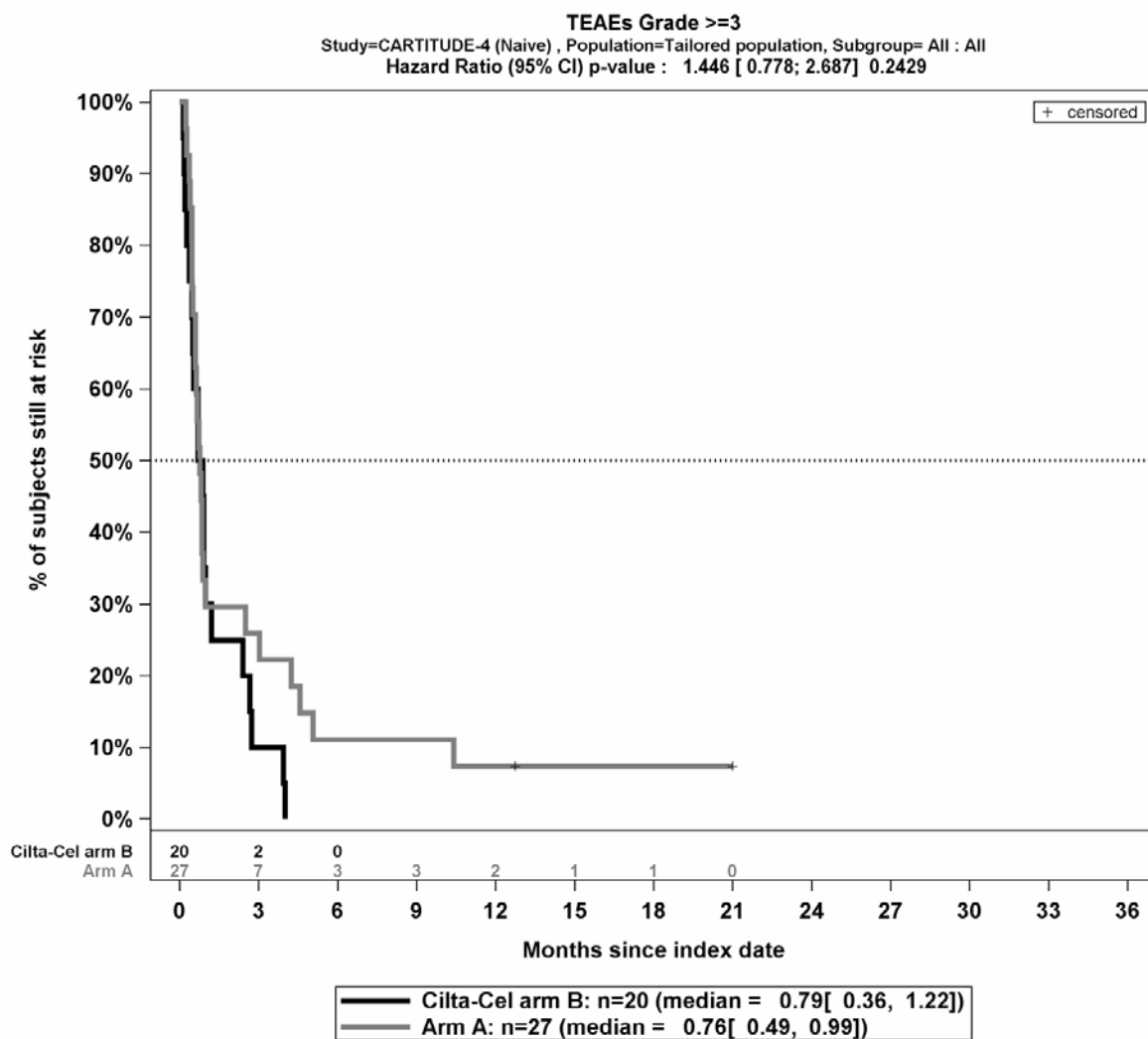


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve der Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) der Studie CARTITUDE-4 (bewertungsrelevante Teilpopulation; Safety-Population; Datenschnitt: 01.11.2022) [8]

Schwerwiegende UE

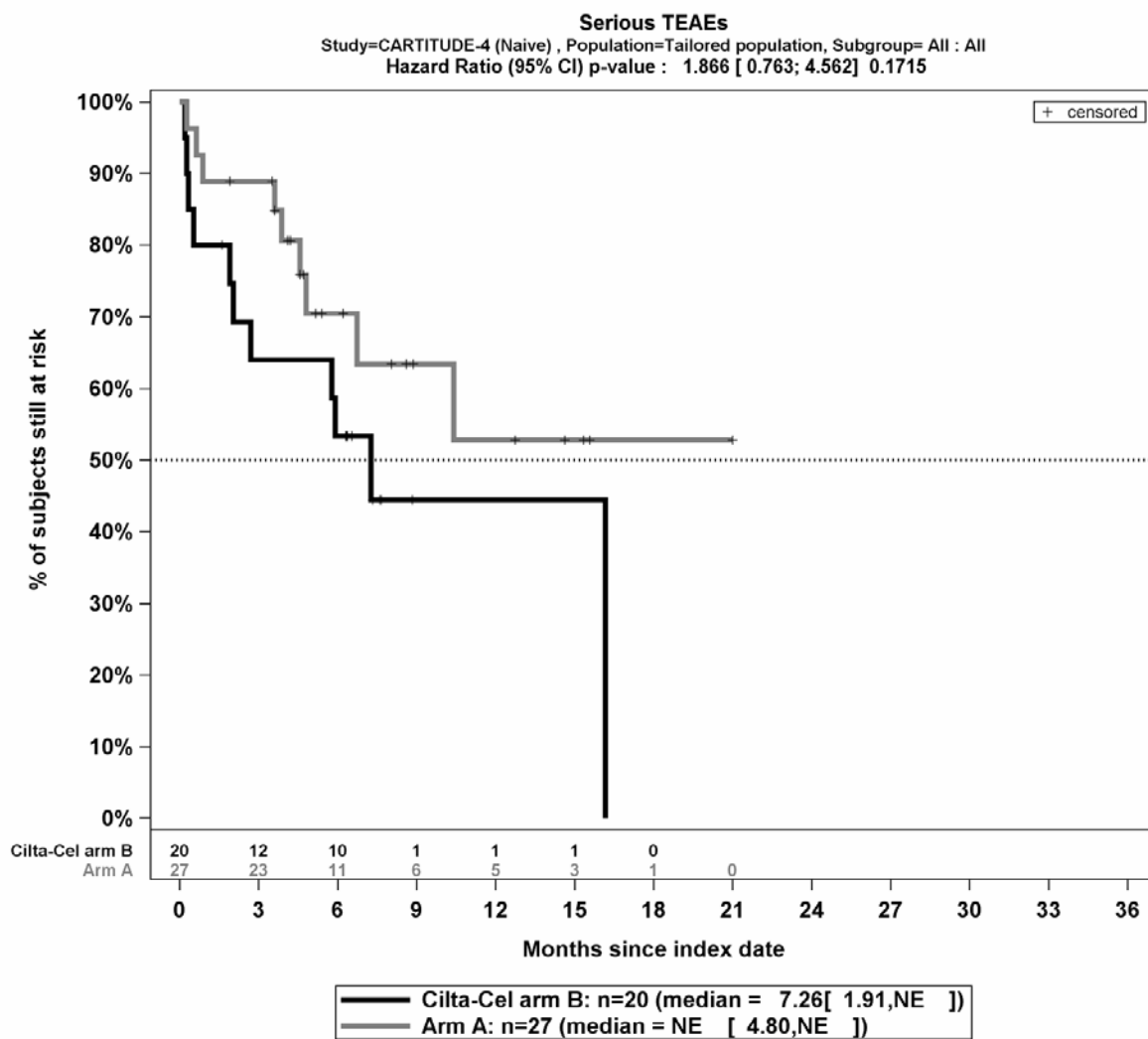


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve der Schwerwiegenden UE der Studie CARTITUDE-4 (bewertungsrelevante Teilpopulation; Safety-Population; Datenschnitt: 01.11.2022) [8]

Beispiel Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellungssystematik von UE in der Teilpopulation (siehe Kapitel 4.3, Abschnitt Sicherheit)

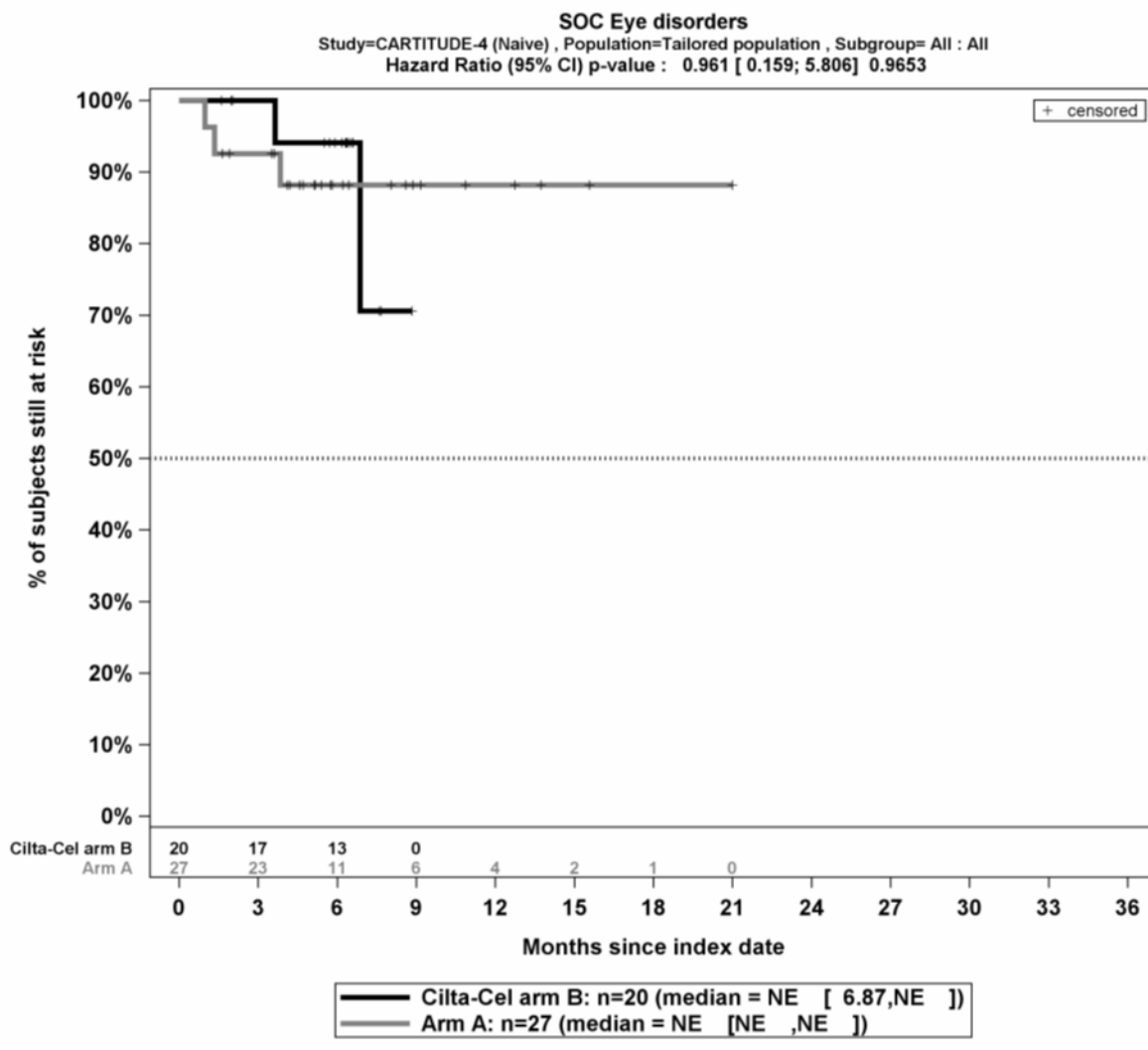


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve der SOC Augenerkrankungen der Studie CARTITUDE-4 (bewertungsrelevante Teilpopulation; Safety-Population; Datenschnitt: 01.11.2022) [8]