

Ciltacabtagene Autoleucel (multiples Myelom)

Addendum zum Projekt A24-116
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey, spanning the width of the page. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered within the bar.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A25-48

Version: 1.0

Stand: 25.04.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1986

DOI: 10.60584/A25-48

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ciltacabtagene Autoleucel (multiples Myelom) – Addendum zum Projekt A24-116

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

08.04.2025

Interne Projektnummer

A25-48

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-48>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ciltacabtagene Autoleucel (multiples Myelom); Addendum zum Projekt A24-116 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-48>.

Schlagwörter

Ciltacabtagene Autoleucel, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT04181827

Keywords

Ciltacabtagene Autoleucel, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT04181827

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Kirsten Janke
- Merlin Bittlinger
- Philip Kranz
- Isabell Schellartz
- Anke Schulz

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	xi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Ergebnisse	2
2.1.1 Informationen und Sensitivitätsanalysen zu patientenberichteten Endpunkten	2
2.1.1.1 Vom pU nachgelieferte Sensitivitätsanalysen zu patientenberichteten Endpunkten.....	3
2.1.1.2 Vom pU nachgelieferte Informationen zum MySIm-Q.....	8
2.1.2 Informationen und Sensitivitätsanalysen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen	8
2.1.2.1 Vom pU nachgelieferte Angaben zur Erhebung von UEs in der Studie CARTITUDE-4.....	9
2.1.2.2 Vom pU nachgelieferte Sensitivitätsanalysen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen	10
2.1.2.3 Auswertungen zu spezifischen UEs.....	12
2.1.3 Verzerrungspotenzial	15
2.1.4 Ergebnisse.....	15
2.1.5 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	19
2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	22
2.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	22
2.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	26
2.3 Zusammenfassung.....	27
3 Literatur	31
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven (Sensitivitätsanalyse 1)	32
A.1 Kaplan-Meier-Kurven zu Subgruppenanalysen	38
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Sensitivitätsanalyse 1)	40
Anhang C Ergänzende Darstellung zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen (Sensitivitätsanalyse 2)	46
C.1 Ergebnisse	46
C.2 Kaplan-Meier-Kurven	48

Anhang D	Ergänzende Darstellung von Sensitivitätsanalysen zu patientenberichteten Endpunkten	54
D.1	Sensitivitätsanalyse 1 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)	54
D.1.1	Ergebnisse	54
D.1.2	Kaplan-Meier-Kurven	57
D.2	Sensitivitätsanalyse 2 (stetige Analyse mittels MMRM)	66

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd	16
Tabelle 2: Subgruppen – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd.....	21
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie	22
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie	26
Tabelle 5: Ciltacabtagene Autoleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	28
Tabelle 6: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd.....	40
Tabelle 7: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd.....	44
Tabelle 8: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd	45
Tabelle 9: Ergebnisse (Nebenwirkungen, ergänzende Darstellung, Sensitivitätsanalyse 2 mit Zensierung ab der Verabreichung von Folgetherapien) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd	46
Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd.....	54
Tabelle 11: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd	66

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Übersicht der geplanten und in Sensitivitätsanalyse 1 zu patientenberichteten Endpunkten berücksichtigten Erhebungszeitpunkte der Studie CARTITUDE 4 (aus Stellungnahme des pU übernommen)	5
Abbildung 2: Erhebung von UEs im Rahmen der Studie CARTITUDE-4 (aus Stellungnahme des pU übernommen).....	9
Abbildung 3: Berücksichtigte Erhebungen von UEs in Sensitivitätsanalyse 1 und 2 (aus Stellungnahme des pU übernommen)	11
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Datenschnitt vom 01.05.2024.....	32
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs, Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Datenschnitt vom 01.05.2024.....	32
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere neurologische Toxizität (operationalisiert über SUEs des SOC Erkrankungen des Nervensystems), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Datenschnitt vom 01.05.2024	33
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere Infektionen (operationalisiert über SUEs des SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Datenschnitt vom 01.05.2024.....	33
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Kopfschmerzen (PT, UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Datenschnitt vom 01.05.2024	34
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (PT, UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Datenschnitt vom 01.05.2024	34
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Thrombozytopenie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Datenschnitt vom 01.05.2024.....	35
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Datenschnitt vom 01.05.2024	35
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Lymphopenie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Datenschnitt vom 01.05.2024.....	36
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Leukopenie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Datenschnitt vom 01.05.2024.....	36
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Datenschnitt vom 01.05.2024	37
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hypogammaglobulinämie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Datenschnitt vom 01.05.2024	37

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Merkmal: Geschlecht, Subgruppe: männlich, Datenschnitt vom 01.05.2024	38
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Merkmal: Geschlecht, Subgruppe: weiblich, Datenschnitt vom 01.05.2024	38
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Merkmal: Alter, Subgruppe: < 65 Jahre, Datenschnitt vom 01.05.2024	39
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Merkmal: Alter, Subgruppe: ≥ 65 Jahre, Datenschnitt vom 01.05.2024	39
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 2, Datenschnitt vom 01.05.2024.....	48
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs, Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 2, Datenschnitt vom 01.05.2024.....	48
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere neurologische Toxizität (operationalisiert über SUEs des SOC Erkrankungen des Nervensystems), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 2, Datenschnitt vom 01.05.2024	49
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere Infektionen (operationalisiert über SUEs des SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 2, Datenschnitt vom 01.05.2024.....	49
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Kopfschmerzen (PT, UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 2, Datenschnitt vom 01.05.2024	50
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (PT, UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 2, Datenschnitt vom 01.05.2024	50
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Thrombozytopenie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 2, Datenschnitt vom 01.05.2024.....	51
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 2, Datenschnitt vom 01.05.2024.....	51
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Lymphopenie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 2, Datenschnitt vom 01.05.2024.....	52
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Leukopenie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 2, Datenschnitt vom 01.05.2024.....	52
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 2, Datenschnitt vom 01.05.2024	53
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hypogammaglobulinämie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 2, Datenschnitt vom 01.05.2024	53

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024.....	57
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024.....	57
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024	58
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024.....	58
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024	59
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024	59
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024	60
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024.....	60
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskala PGIS (Responseschwelle 1 Punkt), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024	61
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskala MySIm-Q (Total Symptom Score; Responseschwelle 15 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024	61
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskala Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Responseschwelle 15 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024	62
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Endpunkts globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024.....	62
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Endpunkts körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024	63
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Endpunkts Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024	63

Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Endpunkts emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE 4, Datenschnitt vom 01.05.2024.....	64
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Endpunkts kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024	64
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Endpunkts soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024	65
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Endpunkts MySim-Q (Total Impact Score; Responseschwelle 15 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024.....	65

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DPd	Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
MySIm-Q	Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire
PGIS	Patient's global Impression of Severity
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PVd	Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.04.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-116 (Ciltacabtagene Autoleucel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der folgenden im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen der Studie CARTITUDE-4 [2,3]:

- Nebenwirkungen: fehlende Informationen und ergänzende Sensitivitätsanalysen
- patientenberichtete Endpunkte: Informationen und ergänzende Sensitivitätsanalysen
 - Morbidität: Gesundheitszustand (erhoben mittels visueller Analogskala [VAS] des EQ-5D) und Symptomatik (erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30], Patient global Impression of Severity [PGIS], Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire [MySIm-Q] Total Symptom Score)
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität: erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und MySIm-Q Total Impact Score

Zudem umfasst der Auftrag eine Bewertung / Auseinandersetzung, welche der vorgelegten Sensitivitätsanalysen am besten geeignet für die Nutzenbewertung ist. Darüber hinaus ist für die oben genannten patientenberichteten Endpunkte die Darstellung der Sensitivitätsanalyse 1 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) sowie der Sensitivitätsanalyse 2 (stetige Analyse mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen [MMRM]) vom Auftrag umfasst.

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

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben, darunter 1 Immunmodulator und 1 Proteasominhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind, wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) CARTITUDE-4 eingeschlossen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung A24-116 [1].

Wie in der Dossierbewertung A24-116 beschrieben, lagen für Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie den Großteil der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (ausgenommen schwere unerwünschte Ereignisse [UEs] und Abbruch wegen UEs) keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor.

Für die patientenberichteten Endpunkte sind die in der Studie erhobenen Daten nicht sinnvoll interpretierbar, da bei der Erhebung relevante Abschnitte der chimären Antigenrezeptor(CAR)-T-Zell-Therapie nicht berücksichtigt wurden und aus diesem Grund kein fairer Vergleich der Therapiekonzepte in den beiden Behandlungsarmen im Sinne der Fragestellung möglich ist. Darüber hinaus bestanden für einzelne patientenberichtete Endpunkte weitere Unsicherheiten bzw. Unklarheiten (für den MySI-m-Q bezüglich der Validierung, für den Gesundheitszustand [erhoben mittels EQ-5D VAS] bezüglich der nicht erfolgten Erhebung bis zum Studienende [siehe Abschnitt 14.1 der Dossierbewertung A24-116]).

In der Kategorie Nebenwirkungen sind die vom pU im Dossier vorgelegten Auswertungen für den Großteil der Endpunkte nicht geeignet, da im Rahmen der Nachbeobachtung zum Teil eine selektive Erhebung bestimmter Ereignisse je Patientin oder Patient erfolgte und diese Phasen in den Auswertungen berücksichtigt wurden. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU sowohl zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen als auch zu patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils Informationen und ergänzende Sensitivitätsanalysen nachgereicht. Nachfolgend werden auftragsgemäß die durch den pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Informationen und Sensitivitätsanalysen bewertet.

2.1 Ergebnisse

2.1.1 Informationen und Sensitivitätsanalysen zu patientenberichteten Endpunkten

Wie in der Dossierbewertung A24-116 beschrieben sind die Daten für die patientenberichteten Endpunkte unabhängig von der Auswertung nicht sinnvoll

interpretierbar, da bei der Erhebung relevante Abschnitte der CAR-T-Zell-Therapie nicht berücksichtigt wurden und aus diesem Grund kein fairer Vergleich der Therapiekonzepte in den beiden Behandlungsarmen im Sinne der Fragestellung möglich ist (siehe Abbildung 1).

Die relevanten Therapieabschnitte, in denen im Interventionsarm keine Erhebung erfolgte, sind:

- der Behandlungsabschnitt, in dem die Brückentherapie verabreicht wurde, im Median ca. 2,6 Monate
- der Zeitraum zwischen Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und 28 Tage nach CAR-T-Zell-Infusion (es erfolgte keine Erhebung am Tag der CAR-T-Zell-Infusion); insgesamt ca. 5 Wochen

Diese Therapieabschnitte sind jedoch Teil des Therapiekonzepts im Interventionsarm und müssen bei der Erhebung der patientenberichteten Endpunkte berücksichtigt werden. Im Gegensatz dazu werden im Kontrollarm unmittelbar ab Beginn der Therapie nach Randomisierung kontinuierlich und häufiger patientenberichtete Endpunkte erhoben.

Dabei ist zudem zu beachten, dass die Dauer der Zeiträume ohne Erhebung der patientenberichteten Endpunkte für die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm der Studie CARTITUDE-4 individuell unterschiedlich war. Dies betrifft insbesondere den Zeitraum der Brückentherapie. Für diesen liegen zwar keine konkreten Angaben vor, aber die Dauer von Leukapherese bis CAR-T-Zell-Infusion betrug in der Studie im Median 2,6 Monate (Min/Max 1,5 bis 8,1 Monate). Da die Zeiträume zwischen Leukapherese und Beginn der Brückentherapie bzw. zwischen Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und Infusion von Ciltacabtagene Autoleucel gemäß Studienplanung vernachlässigbar sind, lässt sich daraus ableiten, dass die möglichen Zeiträume unter Brückentherapie nur geringfügig von diesen Angaben abweichen. Darüber hinaus liegen zwischen Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und der nächsten Folgerhebung nach CAR-T-Zell-Infusion gemäß Studienplanung etwa 5 Wochen, in denen ebenfalls keine Erhebung der patientenberichteten Endpunkte im Interventionsarm stattfand. Daraus ergibt sich, dass im Interventionsarm über Monate hinweg keine Erhebung der patientenberichteten Endpunkte erfolgte und somit keine Aussage über die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität in relevanten Therapieabschnitten im Sinne der Fragestellung möglich ist.

2.1.1.1 Vom pU nachgelieferte Sensitivitätsanalysen zu patientenberichteten Endpunkten

Mit seiner Stellungnahme hat der pU verschiedene Sensitivitätsanalysen vorgelegt, die aus seiner Sicht bestätigen, dass keine potenzielle Benachteiligung des Kontrollarmes aufgrund der in der Studie gewählten Erhebungszeitpunkte besteht. Dabei legt er Auswertungen zur

Zeit bis zur erstmaligen bzw. erstmaligen bestätigten Verschlechterung vor, in denen, im Gegensatz zu den im Dossier vorgelegten Analysen, ausgewählte Erhebungszeitpunkte in den ersten 1 bis 2 Monaten der Studie nicht berücksichtigt werden (Sensitivitätsanalyse 1). Für Details zu den aus diesen Analysen ausgeschlossenen Erhebungszeitpunkten siehe Abbildung 1. Darüber hinaus legt er Auswertungen per Mittelwertdifferenz aus MMRM-Analysen vor, in die alle Erhebungszeitpunkte der Studie CARTITUDE-4 eingehen (Sensitivitätsanalyse 2).

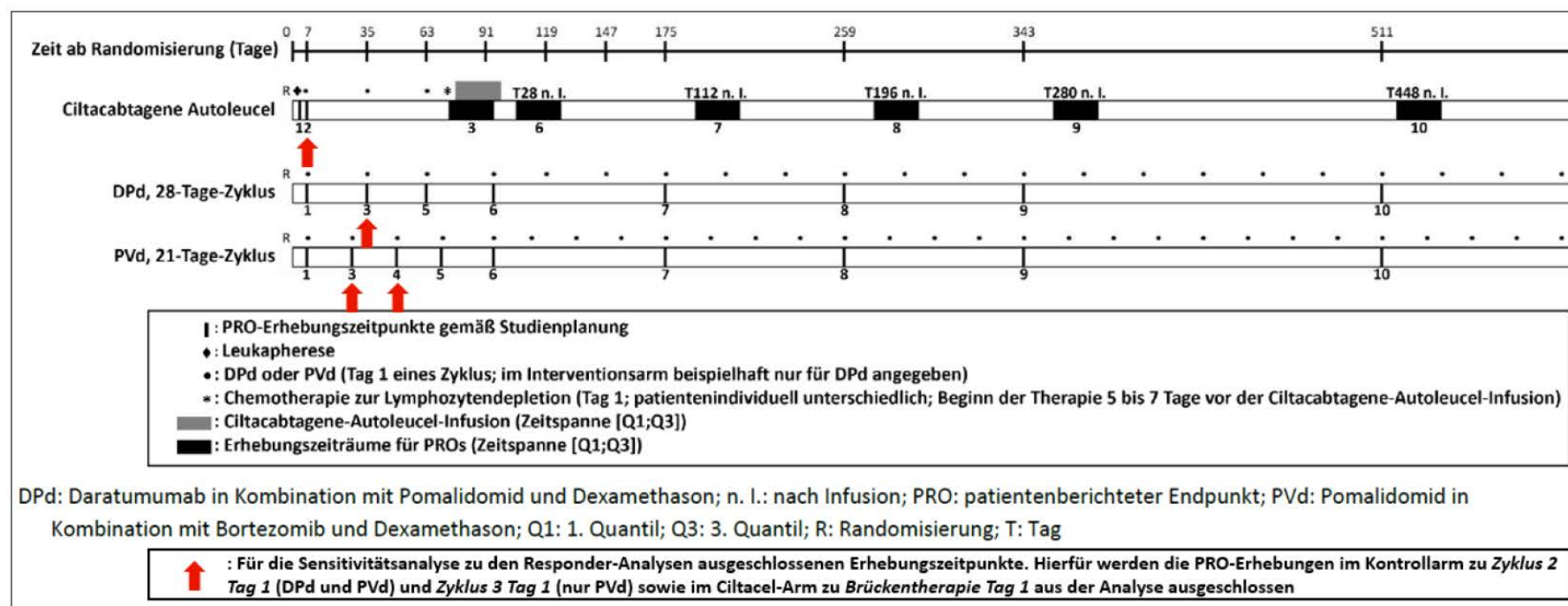


Abbildung 1: Übersicht der geplanten und in Sensitivitätsanalyse 1 zu patientenberichteten Endpunkten berücksichtigten Erhebungszeitpunkte der Studie CARTITUDE 4 (aus Stellungnahme des pU übernommen)

Vom pU nachgelieferte Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen bzw. erstmaligen bestätigten Verschlechterung (Sensitivitätsanalyse 1) für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Mit seiner Stellungnahme hat der pU für die patientenberichteten Endpunkte Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen bzw. erstmaligen bestätigten Verschlechterung vorgelegt, in denen einzelne Erhebungen in Interventions- und Kontrollarm nicht berücksichtigt werden. In diesen Analysen wird Erhebungszeitpunkt 2 zu Beginn des 1. Zyklus der Brückentherapie im Interventionsarm nicht berücksichtigt, sowie Erhebungszeitpunkte 3 und ggf. 4 zu Beginn des 2. Zyklus bzw. 3. Zyklus der Vergleichstherapie im Kontrollarm (Sensitivitätsanalyse 1; siehe Abbildung 1). Die vom pU nachgereichte Sensitivitätsanalyse 1 ist für die Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung nicht geeignet. Das Vorgehen des pU, nicht alle Erhebungszeitpunkte in den Analysen zu berücksichtigen, führt zwar dazu, dass in beiden Studienarmen die gleiche Anzahl an Erhebungszeitpunkten eingeht, eine Aussage über die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität in relevanten Therapieabschnitten ist jedoch weiterhin nicht möglich. Dies ist darin begründet, dass relevante Therapieabschnitte in dieser Sensitivitätsanalyse nun in beiden Therapiearmen nicht in den Analysen berücksichtigt werden. Dies ermöglicht keinen Vergleich der beiden Therapiekonzepte im Sinne der Fragestellung. Inwiefern die Ergebnisse durch die ausgebliebenen Erhebungen im Interventionsarm zum Vorteil von Ciltacabtagene Autoleucel beeinflusst werden, lässt sich durch die Nichtberücksichtigung von Erhebungszeitpunkten auf der Vergleichsseite in Sensitivitätsanalysen nicht beurteilen.

Unabhängig von der grundsätzlichen Nichteignung der Sensitivitätsanalyse 1, sind die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung in der vorliegenden Datensituation aus einem weiteren Grund nicht sinnvoll interpretierbar. Für die patientenberichteten Endpunkte war die Beobachtungsdauer in der Studie CARTITUDE-4 an die Behandlungsdauer geknüpft und dadurch zum einen gegenüber dem Gesamtüberleben systematisch verkürzt und zum anderen zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlich (siehe Tabelle 11 in der Dossierbewertung A24-116 [1]). Im Interventionsarm wurde dabei im Median mehr als doppelt so lang beobachtet wie im Vergleichsarm (etwa 24 Monate vs. 9 Monate). In dieser Datensituation ist eine erstmalige bestätigte Verschlechterung aufgrund der kürzeren Beobachtungsdauer im Vergleichsarm potenziell mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit erfassbar als im Interventionsarm, die Ergebnisse sind daher nicht sinnvoll interpretierbar. Auf eine ergänzende Darstellung der vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalyse 1 (Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung) wird im vorliegenden Addendum daher verzichtet.

Vom pU nachgelieferte stetige Analyse mittels MMRM (Sensitivitätsanalyse 2) für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Im Dossier lagen für ausgewählte patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität Analysen mittels MMRM zur Veränderung zum

Ausgangszustand vor. Wie in der Dossierbewertung beschrieben, wurden in diesen Auswertungen ausschließlich zeitlich einander zuzuordnende Erhebungszeitpunkte in den beiden Studienarmen berücksichtigt (Erhebungszeitpunkte 1, 2 und 6 für den Interventionsarm, Erhebungszeitpunkte 1 und 6 für den Kontrollarm; siehe Abbildung 1). Der Anteil der in diesen Auswertungen berücksichtigten Patientinnen und Patienten unterschied sich dabei zwischen den Studienarmen deutlich. Die stetigen Auswertungen waren daher zusätzlich zu den beschriebenen Mängeln in der Erhebung aufgrund stark differenzieller Rückläufe für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Der pU legt mit Sensitivitätsanalyse 2 in seiner Stellungnahme Auswertungen per Mittelwertdifferenz mittels MMRM vor, in denen nach seiner Angabe alle präspezifizierten Erhebungszeitpunkte berücksichtigt werden. Im Gegensatz zu den in den Studienunterlagen im Dossier vorliegenden Analysen sind für Sensitivitätsanalyse 2 damit die Unterschiede in den berücksichtigten Patientinnen und Patienten zwischen den Studienarmen nicht stark differenziell. Nichtsdestotrotz sind diese Analysen ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Dies ist darin begründet, dass im Kontrollarm Erhebungen unter Brückentherapie berücksichtigt werden, für die kein zeitliches Gegenstück an Erhebungszeitpunkt aus dem Interventionsarm existiert (Erhebungszeitpunkte 3, ggf. 4 und 5, siehe Abbildung 1). Dadurch werden in Sensitivitätsanalyse 2 relevante Therapieabschnitte im Vergleichsarm in der Auswertung berücksichtigt, während diese im Interventionsarm nicht erfasst wurden. Wie dies die Ergebnisse der MMRM-Analysen beeinflusst, kann nicht abgeschätzt werden.

Darüber hinaus liegen für die Sensitivitätsanalyse 2 methodische Unsicherheiten vor. Erstens bleibt die genaue Umsetzung im MMRM unklar. Der pU gibt an, dass kein Zeit-Interaktionsterm im statistischen Modell verwendet wurde. Zwar macht ein Modell ohne Interaktionsterm zwischen Zeit und Behandlungsarm grundsätzlich eine Berechnung durchführbar, auch wenn zu einem oder mehreren Zeitpunkten für alle Patientinnen und Patienten in einem der Arme keine Werte vorliegen. Dabei bleibt aber unklar, welche Erhebungszeitpunkte im Kontrollarm ohne zeitliches Gegenstück aus dem Interventionsarm bleiben bzw. welche Erhebungszeitpunkte unter den verschiedenen Therapien im Kontrollarm ggf. für die Auswertung zusammengefasst werden und welchen Erhebungszeitpunkten im Interventionsarm diese gegenübergestellt werden. Zweitens wird zwar ohne den erwähnten Interaktionsterm, wie der pU beschreibt, der Behandlungseffekt über die gesamte Beobachtungszeit – und nicht nur zu einem einzelnen Erhebungszeitpunkt – geschätzt, dabei haben aber etwaige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Dichte der Erhebungen in bestimmten Studienabschnitten nur dann keinen potenziell verzerrenden Einfluss auf die Analyseergebnisse, wenn die eingehenden Daten auch repräsentativ für den Verlauf in den nicht abgedeckten Studienabschnitten sind. Davon ist in der vorliegenden Datensituation jedoch nicht auszugehen, da mit der Phase unter Brückentherapie sowie der Phase unmittelbar nach der CAR-T-Zell-Infusion Therapieabschnitte im Interventionsarm nicht

erfasst werden, in denen Patientinnen und Patienten potenziell höheren Belastungen durch die Therapie ausgesetzt sind.

Zudem ist anzumerken, dass aufgrund der verkürzten medianen Beobachtungsdauer für die patientenberichteten Endpunkte von etwa 9 Monaten im Vergleichsarm und etwa 24 Monaten im Interventionsarm auf Basis von stetigen Analysen keine Aussagen zum Vergleich der Therapiekonzepte über den gesamten Studienzeitraum bis zum Datenschnitt möglich sind.

Zusammenfassende Einschätzung zu Sensitivitätsanalysen 1 und 2

Durch die designbedingt fehlenden Erhebungen der patientenberichteten Endpunkte während relevanter Therapieabschnitte im Interventionsarm können die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten nicht für die Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung herangezogen werden. Dieser Mangel lässt sich durch angepasste Analysen nicht beheben. Somit ist keine der vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen für die Nutzenbewertung geeignet.

Gemäß dem vorliegenden Auftrag werden die Sensitivitätsanalysen 1 und 2 ergänzend in den Anhängen D.1 und D.2 dargestellt.

2.1.1.2 Vom pU nachgelieferte Informationen zum MySIm-Q

Für den vom pU entwickelten patientenberichteten Fragebogen MySIm-Q fehlten im Dossier insbesondere Angaben zu Untersuchungen der psychometrischen Eigenschaften des Total Impact Scores, sodass unklar blieb, ob die Validierung des MySIm-Q bereits vollständig erfolgt war. In seiner Stellungnahme hat der pU Informationen zur Validierung nachgereicht, die weitere Untersuchungen des Instruments einschließlich des Total Impact Scores, umfassen. Aus den nachgereichten Informationen zusammengekommen mit den vom pU im Dossier vorgelegten Quellen zur Entwicklung des MySIm-Q lässt sich ableiten, dass dieser als valides Instrument zur Erhebung von Symptomen und Beeinträchtigungen bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom eingesetzt werden kann.

2.1.2 Informationen und Sensitivitätsanalysen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen

In der Studie CARTITUDE-4 werden UEs, die darauf basierenden schweren UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3), schwerwiegende UEs (SUEs) und UEs von besonderem Interesse für die Patientinnen und Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich lang vollständig erhoben. Dabei lagen auf Basis des Dossiers Unsicherheiten dazu vor, über welchen Zeitraum jeweils eine vollständige Erfassung aller Ereignisse erfolgte bzw. dazu, welche Zeiträume in den vom pU im Dossier vorgelegten Auswertungen berücksichtigt wurden. In den Auswertungen wurden in beiden Behandlungsarmen zudem auch UEs, SUEs und schwere UEs berücksichtigt, die nach dem

Ende der vollständigen Erhebung erfasst wurden, sofern die Prüffärztin oder der Prüfarzt einen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation vermutete. Die vom pU im Dossier vorgelegten Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen waren mit Ausnahme der Auswertungen zu den Gesamtraten der Endpunkte Abbruch wegen UEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für die Nutzenbewertung daher nicht geeignet (zur detaillierten Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1 der Dossierbewertung A24-116 [1]).

Mit der Stellungnahme hat der pU Informationen und Sensitivitätsanalysen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen nachgereicht, die die in der Dossierbewertung A24-116 beschriebenen Unsicherheiten größtenteils aufklären. Dies wird im Folgenden erläutert.

2.1.2.1 Vom pU nachgelieferte Angaben zur Erhebung von UEs in der Studie CARTITUDE-4

Der pU legt Angaben dazu vor, bis zu welchem Zeitpunkt in der Studie je nach zugewiesener Therapie und Ablauf der Behandlung eine vollständige Beobachtung aller Ereignisse für die einzelne Patientin bzw. den einzelnen Patienten erfolgte. Eine Zusammenfassung dieser Angaben für die Beobachtung von UEs, den darauf basierenden schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse ist in Abbildung 2 dargestellt.

Studienarm	Patientenpopulation	Jegliche UE & Schwere UE $\geq$ Grad 3	Schwerwiegende UE	UE von besonderem Interesse - Sekundär-malignome	UE von besonderem Interesse – CRS und Neurotoxizität, Delayed UE
Ciltacel-Arm	Patienten <u>ohne</u> Progress während der Überbrückungstherapie, die Ciltacel als Studienmedikation erhalten haben	Bis Tag 112 nach Ciltacel-Infusion ^a	Bis zum Studienende	Bis zum Studienende	Bis zum Studienende
	Patienten <u>mit</u> Progress während oder nach der Überbrückungstherapie, die Ciltacel in der nächsten Therapielinie als <u>Folgetherapie</u> erhalten haben	Bis Tag 112 nach Ciltacel-Infusion ^a	Bis zum Studienende	Bis zum Studienende	Bis zum Studienende
	Patienten <u>mit</u> Progress während oder nach der Überbrückungstherapie die <u>kein</u> Ciltacel erhalten haben	Bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Überbrückungstherapie	Bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Überbrückungstherapie	Bis zum Studienende	— ^b
Kontrollarm		Bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder zum Beginn der Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt ^a	Bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder zum Beginn der Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt ^a	Bis zum Studienende	— ^b

a: Nach diesen Zeitpunkten werden zusätzlich bis zum Studienende alle UE, die laut Einschätzung des Prüfarztes im Kausalzusammenhang mit der jeweiligen Studienmedikation stehen, erhoben.
b: Sofern ein CRS oder ein eine Neurotoxizität charakterisierendes UE im Rahmen der Auswertungen für Jegliche UE, Schwere UE $\geq$ Grad 3 oder Schwerwiegende UE in den jeweiligen Auswertungszeiträumen im Kontrollarm auftritt, wird dies in der Auswertung auf SOC/PT Ebene ersichtlich. Eine präspezifizierte Auswertung als UE von besonderem Interesse ist im Kontrollarm jedoch nicht vorgesehen.

Ciltacel: Ciltacabtagene Autoleucel; CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom; PT: bevorzugter Begriff;
SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Abbildung 2: Erhebung von UEs im Rahmen der Studie CARTITUDE-4 (aus Stellungnahme des pU übernommen)

Aus den vorgelegten Angaben geht hervor, dass für Patientinnen und Patienten im Kontrollarm und Patientinnen und Patienten im Interventionsarm, die keine Behandlung mit Ciltacabtagene Autoleucel erhielten, die geplante Dauer der Nachbeobachtung von UEs, schweren UEs und SUEs im Gegensatz zu Patientinnen und Patienten mit CAR-T-Zell-Infusion systematisch verkürzt ist. Ausschließlich für die Sekundärmalignome war im Rahmen der UEs von besonderem Interesse eine Erhebung bis zum Studienende in beiden Behandlungsarmen vorgesehen. Darüber hinaus war für SUEs und die UEs von besonderem Interesse Zytokin-Freisetzungssyndrom und Neurotoxizität im Interventionsarm nur für Patientinnen und Patienten mit CAR-T-Zell-Infusion die Beobachtung bis zum Studienende vorgesehen. Der pU beschreibt zu diesen UEs von besonderem Interesse zudem, dass in die gemäß Studienplanung präspezifizierte Auswertung erst UEs ab dem Zeitpunkt der Infusion eingehen und diese Auswertung ausschließlich für den Interventionsarm vorgesehen war. Er verweist hierzu darauf, dass diese UEs von besonderem Interesse im Rahmen der Auswertungen nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) je Schweregrad präsentiert werden, in die Ereignisse ab Apherese (Interventionsarm) bzw. Tag 1 der Studienmedikation (Vergleichsarm) eingehen. Für die Bewertung dieser spezifischen UEs liegen aus Sicht des pU somit mittels der SOC- und PT-Auswertungen geeignete Daten vor.

2.1.2.2 Vom pU nachgelieferte Sensitivitätsanalysen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen

Neben Informationen zur Erhebung der UEs im Rahmen der Studie CARTITUDE-4 legt der pU Sensitivitätsanalysen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen vor, in denen er unterschiedliche Erhebungszeiträume berücksichtigt. Eine Übersicht über die jeweils in Sensitivitätsanalyse 1 und 2 berücksichtigten Zeiträume je nach zugewiesener Therapie und Behandlungsverlauf ist in Abbildung 3 dargestellt.

Studienarm	Patientenpopulation	Jegliche UE & Schwere UE $\geq$ Grad 3	Schwerwiegende UE
Ciltacel-Arm	Patienten <u>ohne</u> Progress während der Überbrückungstherapie, die Ciltacel als Studienmedikation erhalten haben	1. bis Tag 112 nach Ciltacel-Infusion 2. bis Tag 112 nach Ciltacel-Infusion <u>o-</u> <u>der</u> Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt.	1. bis zum Studienende 2. bis zum Studienende <u>oder</u> Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt.
	Patienten <u>mit</u> Progress während oder nach der Überbrückungstherapie, die Ciltacel in der nächsten Therapielinie als <u>Folgetherapie</u> erhalten haben ^a	1. bis Tag 112 nach Ciltacel-Infusion 2. bis Tag 112 nach Ciltacel-Infusion <u>o-</u> <u>der</u> Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt.	1. bis zum Studienende 2. bis zum Studienende <u>oder</u> Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt.
	Patienten <u>mit</u> Progress während oder nach der Überbrückungstherapie die <u>kein</u> Ciltacel erhalten haben	1. bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Überbrückungstherapie 2. bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Überbrückungstherapie <u>oder</u> Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt.	1. bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Überbrückungstherapie 2. bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Überbrückungstherapie <u>oder</u> Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt.
Kontrollarm		1 und 2: bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation <u>oder</u> zum Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt	1 und 2: bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation <u>oder</u> zum Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt
a: Für die Sensitivitätsanalysen wird im Interventionsarm die Behandlung mit Ciltacel auch im Falle einer Krankheitsprogression unter der Brückentherapie im Rahmen der aktuellen Therapielinie und nicht als Folgetherapie ausgewertet.			

Ciltacel: Ciltacabtagene Autoleucel; UE: unerwünschtes Ereignis

Abbildung 3: Berücksichtigte Erhebungen von UEs in Sensitivitätsanalyse 1 und 2 (aus Stellungnahme des pU übernommen)

In Sensitivitätsanalyse 1 gehen nach Angabe des pU die UEs je Endpunkt bis zur maximalen Beobachtungsdauer ein, in der eine vollständige Erhebung aller Ereignisse für die einzelnen Patientinnen und Patienten erfolgte. Tritt in den entsprechenden Beobachtungszeiträumen kein Ereignis auf, wird die Patientin bzw. der Patient zum Ende des Beobachtungszeitraums zensiert. Für Sensitivitätsanalyse 2 wird nach Angabe des pU zusätzlich zu den maximalen Beobachtungszeiträumen mit vollständiger Erhebung aller Ereignisse der Beginn einer Folgetherapie berücksichtigt, je nachdem, was zuerst eintritt. Tritt in den entsprechenden Beobachtungszeiträumen kein Ereignis auf, wird der Patient zum Ende des Beobachtungszeitraums oder zum Beginn der Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt, zensiert. Zusätzlich wird nach Angabe des pU in beiden Analysen, abweichend zu den im Dossier präsentierten Analysen, im Interventionsarm die Behandlung mit Ciltacabtagene Autoleucel auch im Falle einer Krankheitsprogression unter der Brückentherapie im Rahmen der aktuellen Therapielinie und nicht als Folgetherapie ausgewertet.

Aus vom pU nachgereichten Angaben zum Studienverlauf geht hervor, dass sich für die einzelnen Endpunkte aufgrund der zusätzlichen Zensierung ab der Verabreichung von Folgetherapien im Interventionsarm jeweils lediglich geringfügige Unterschiede in den medianen Beobachtungsdauern zwischen den 2 Sensitivitätsanalysen ergeben. Für den Großteil der Endpunkte (ausgenommen SUEs im Interventionsarm) zeigt sich eine im Vergleich zum Endpunkt Gesamtüberleben deutlich verkürzte Beobachtungsdauer. Zudem zeigen sich

als Konsequenz aus der unterschiedlich geplanten Dauer der Nachbeobachtung deutliche Unterschiede in den Beobachtungsdauern für die einzelnen Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen. Die mediane Beobachtungsdauer zu Sensitivitätsanalyse 1 für die UEs und die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ist im Interventionsarm mit 6,3 Monaten gegenüber dem Kontrollarm mit 12,2 Monaten deutlich verkürzt (Sensitivitätsanalyse 2: 6,2 Monate vs. 12,2 Monate). Für die SUEs erfolgte dagegen im Median eine deutlich längere Beobachtung im Interventions- als im Kontrollarm mit 32,2 Monaten vs. 12,2 Monaten in Sensitivitätsanalyse 1 (Sensitivitätsanalyse 2: 31,0 Monate vs. 12,2 Monate). Auf Basis der verfügbaren Daten lassen sich für Endpunkte der Kategorien Nebenwirkungen jeweils nur Aussagen zu diesen verkürzten Beobachtungszeiträumen treffen.

Für die Nutzenbewertung werden die vom pU als Sensitivitätsanalyse 1 vorgelegten Auswertungen herangezogen, in die UEs, SUEs und schwere UEs bis zum Ende der maximalen Beobachtungsdauer eingehen, in der eine vollständige Erhebung aller Ereignisse für die einzelnen Patientinnen und Patienten erfolgte.

Die vom pU vorgelegte Sensitivitätsanalyse 2 mit zusätzlicher Zensierung ab der Verabreichung von Folgetherapien im Interventionsarm ist in Anhang C ergänzend dargestellt.

2.1.2.3 Auswertungen zu spezifischen UEs

Für die spezifischen UEs Zytokin-Freisetzungssyndrom, schwere neurologische Toxizität, infusionsbedingte Reaktionen, schwere Infektionen und sekundäre Malignome lagen im Dossier des pU keine geeigneten Daten vor. Dies war insbesondere durch übergeordnete Unsicherheiten bezüglich der Erhebung von UEs in der Studie CARTITUDE-4 bedingt (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.1.2). Diese übergeordneten Unsicherheiten wurden mit den vom pU in seiner Stellungnahme vorgelegten Auswertungen größtenteils aufgeklärt. Für die UEs von besonderem Interesse bestehen jedoch weitere Kritikpunkte, diese werden im Folgenden erläutert.

Auswertungen zu UEs von besonderem Interesse für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Für die in der Studienplanung definierten UEs von besonderem Interesse verbleiben Kritikpunkte, sodass die Daten zu UEs von besonderem Interesse aus der Studie CARTITUDE-4 für die Nutzenbewertung weiterhin nicht geeignet sind. Dies ist darin begründet, dass für die im Rahmen der Studie erhobenen UEs von besonderem Interesse weiterhin unklar bleibt, inwiefern diese anhand einer präspezifizierten Liste der zu erfassenden Ereignisse systematisch erhoben werden. Mit seiner Stellungnahme legt der pU zwar Angaben zu den einzelnen SOC's bzw. PTs vor, die den Auswertungen der UEs von besonderem Interesse zugrunde liegen. Hierzu ist jedoch anzumerken, dass die Angaben lediglich eine Auflistung der in der Studie aufgetretenen Ereignisse nach SOC / PT darstellen. Aus den Angaben geht nicht hervor, dass es eine präspezifizierte Auflistung dazu gab, welche SOC's / PTs im Rahmen der

Studie als UEs von besonderem Interesse erfasst werden sollten. Darüber hinaus beschreibt der pU für die UEs Zytokin-Freisetzungssyndrom und Neurotoxizität, dass in die gemäß Studienplanung präspezifizierte Auswertung erst UEs ab dem Zeitpunkt der Infusion eingehen und diese Auswertung ausschließlich für den Interventionsarm vorgesehen war (siehe Abschnitt 2.1.2.1). Die Auswertungen zu UEs von besonderem Interesse zu den Endpunkten Zytokin-Freisetzungssyndrom und Neurotoxizität werden daher nicht herangezogen. Für den Endpunkt sekundäre Malignome liegt in der Studie CARTITUDE-4 ausschließlich die Operationalisierung über UEs von besonderem Interesse vor. Wie zuvor beschrieben bleibt für die Erhebung dieser UEs jedoch unklar, inwiefern diese systematisch erfolgte. Aus diesem Grund liegen für den Endpunkt sekundäre Malignome keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor. Darüber hinaus ist anzumerken, dass die bisherige Beobachtungsdauer in der Studie CARTITUDE-4 nicht ausreichend ist, um sekundäre Malignome vollständig abzubilden.

Geeignete Daten zu schwerer neurologischer Toxizität und schweren Infektionen über Auswertungen nach SOC / PT

Mit der vom pU nachgelieferten Sensitivitätsanalyse 1 liegen für die Nutzenbewertung Auswertungen zu UEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs sowie häufigen UEs, häufigen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und häufigen SUEs nach SOC / PT vor, die jeweils systematisch erfasst wurden. Für die spezifischen UEs schwere neurologische Toxizität und schwere Infektionen liegen auf Basis dieser Auswertungen geeignete Daten in Form der SOCs Erkrankungen des Nervensystems und Infektionen und parasitäre Erkrankungen vor. Diese werden entsprechend für die Nutzenbewertung herangezogen.

Keine geeigneten Daten zu Zytokin-Freisetzungssyndrom und infusionsbedingten Reaktionen

Zu den Endpunkten Zytokin-Freisetzungssyndrom und infusionsbedingte Reaktionen liegen auf Basis der Auswertungen zur Studie CARTITUDE-4 weiterhin keine geeigneten Daten vor. Dies ist darin begründet, dass die diesen UEs zugrunde liegenden überlappenden Symptomkomplexe (z. B. Schüttelfrost, Fieber oder Dyspnoe) in den beiden Studienarmen unterschiedlich erhoben wurden.

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom, das häufig im Rahmen einer CAR-T-Zell-Therapie auftritt, wurde ausschließlich im Interventionsarm als UE von besonderem Interesse gezielt erhoben. Dabei gab es gemäß Studienplanung zur Erhebung keine Vorgaben, wie diese erfolgen sollte. Auf Basis der vorliegenden Ergebnisse ist aber davon auszugehen, dass die Erhebung über das PT Zytokin-Freisetzungssyndrom gemäß MedDRA erfolgte. Die zugrunde liegenden Symptome des Zytokin-Freisetzungssyndroms (z. B. Schüttelfrost) wurden hingegen nicht separat dokumentiert und sind dementsprechend nicht in den UE-Auswertungen nach SOC / PT enthalten. Im Gegensatz dazu wurden infusionsbedingte Reaktionen, die insbesondere unter

der Therapie mit Daratumumab im Kontrollarm auftreten, in der Studie nicht dezidiert erhoben. Stattdessen wurden im Kontrollarm die zugrunde liegenden Symptome über die einzelnen PTs selbst erfasst, z. B. im PT Fieber, im PT Schüttelfrost, etc. Entsprechend zeigt sich bei Betrachtung der häufigen UEs nach SOC / PT bei 73 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm mindestens 1 Ereignis im PT Zytokin-Freisetzungssyndrom, während im Vergleichsarm nur bei 1 Patientin oder Patient mindestens 1 Ereignis aufgetreten ist (siehe Tabelle 6 in Anhang B).

Durch die unterschiedliche Erhebung zwischen Interventions- und Vergleichsarm sind keine Aussagen zu den Endpunkten Zytokin-Freisetzungssyndrom und infusionsbedingte Reaktionen möglich. Damit es auch in unverblindeten Studien mit einem Vergleich von Wirkstoffen, die entweder ein Zytokin-Freisetzungssyndrom oder eine infusionsbedingte Reaktion auslösen können, möglich wird, aussagekräftige Daten zu diesen Endpunkten für die Nutzenbewertung zu erhalten, wäre eine aggregierte Analyse aller für das Zytokin-Freisetzungssyndrom sowie für die infusionsbedingten Reaktionen potenziell relevanten symptomatischen UEs (z. B. Schüttelfrost, Fieber oder Dyspnoe) notwendig. Dabei sollten spezifische UEs, die ein Zytokin-Freisetzungssyndrom und / oder infusionsbedingte Reaktionen abbilden, entweder prädefiniert werden oder sich auf inhaltlich begründete Zusammenstellungen auf Basis von Publikationen oder Zusammenstellungen des MedDRA-Systems (z. B. eine PT-Liste) beziehen und in beiden Studienarmen erhoben werden. Unabhängig von einer solchen aggregierten Analyse (z. B. anhand einer PT-Liste) ist es notwendig, dass die dem Zytokin-Freisetzungssyndrom bzw. den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden individuellen Symptome in die allgemeine Auswertung der UEs nach SOC / PT eingehen.

Für spezifische UEs, die die zugrunde liegenden überlappenden Symptomkomplexe des Zytokin-Freisetzungssyndroms und der infusionsbedingten Reaktionen abbilden, liegt bedingt durch die unterschiedliche Erhebung in Interventions- (über das PT Zytokin-Freisetzungssyndrom) und Kontrollarm (über PTs zu einzelnen Symptomen) eine Unsicherheit vor. In der vorliegenden Datensituation wird für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs jedoch nicht davon ausgegangen, dass sich dies auf die Auswertungen nach SOC / PT auswirkt, da nur wenige schwere oder schwerwiegende Ereignisse im PT Zytokin-Freisetzungssyndrom erfasst wurden. Für die Auswertungen jeglicher UE nach SOC / PT ist dagegen davon auszugehen, dass Ereignisse, die vom zugrunde liegenden überlappenden Symptomkomplex umfasst sind, wie z. B. Schüttelfrost oder Fieber, mit einer hohen Unsicherheit behaftet sind. Dies wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials spezifischer UEs nach SOC / PT berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.1.3).

2.1.3 Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird als hoch eingeschätzt. Dies ist darin begründet, dass die Gründe, die zu einem Beobachtungsabbruch führen, für das Auftreten von Ereignissen in diesen Endpunkten potenziell informativ sind. In der vorliegenden Datensituation ergibt sich dies nicht allein dadurch, dass die Beobachtung an das Behandlungsende gekoppelt ist, sondern auch dadurch, dass im Interventionsarm die vollständige Beobachtung aller UEs bzw. SUEs für die einzelne Patientin bzw. den einzelnen Patienten (je nach Endpunkt auf unterschiedliche Art) vom Behandlungsverlauf, d. h. der Gabe der CAR-T-Zell-Infusion, abhing. Zudem unterscheidet sich dieser Zeitraum gemäß Studienplanung zusätzlich auch zwischen Interventions- und Vergleichsarm. Zur detaillierten Erläuterung der in den Auswertungen berücksichtigten maximalen Beobachtungsdauer, in der eine vollständige Erhebung aller Ereignisse für die einzelnen Patientinnen und Patienten erfolgte, siehe Abschnitt 2.1.2.2.

Für spezifische UEs, die die zugrunde liegenden überlappenden Symptomkomplexe des Zytokin-Freisetzungssyndroms und der infusionsbedingten Reaktionen abbilden, liegt zudem eine hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor, da diese in Interventions- und Kontrollarm der Studie unterschiedlich erhoben wurden (siehe Abschnitt 2.1.2.3). In der vorliegenden Datensituation wird auf Basis der Häufigkeit der in der Studie aufgetretenen Ereignisse im PT Zytokin-Freisetzungssyndrom jedoch davon ausgegangen, dass sich dies ausschließlich auf die Auswertungen jeglicher UEs nach SOC / PT auswirkt. Es kann nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden, dass sich weitere Unterschiede zum Nachteil der Intervention ergeben würden, wenn die zugrunde liegenden Symptome in den einzelnen PTs erfasst worden wären. In der vorliegenden Datensituation wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass dies einen relevanten Einfluss auf das Fazit der Nutzenbewertung hat. Für die Ergebnisse der nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs ist das Verzerrungspotenzial darüber hinaus aufgrund einer fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung erhöht.

2.1.4 Ergebnisse

Die Ergebnisse der vom pU mit der Stellungnahme vorgelegten Sensitivitätsanalyse 1 zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen auf Basis der Sensitivitätsanalyse 1 befinden sich in Anhang A, Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs auf Basis der Sensitivitätsanalyse 1 finden sich in Anhang B.

Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ciltacabtagene Autoleucel		Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd		Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
CARTITUDE-4					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	208	0,20 [0,13; 0,26] 208 (100)	208	0,13 [0,07; 0,20] 208 (100)	–
SUEs	208	9,86 [5,62; 15,57] 139 (66,8)	208	19,48 [12,42; 25,23] 99 (47,6)	1,25 [0,96; 1,63]; 0,103
schwere UEs ^b	208	0,72 [0,56; 0,76] 203 (97,6)	208	0,69 [0,49; 0,72] 202 (97,1)	0,93 [0,75; 1,14]; 0,455
Zytokin-Freisetzungssyndrom		keine geeigneten Daten ^c			
schwere neurologische Toxizität ^d	208	n. e. 26 (12,5)	208	n. e. 6 (2,9)	3,38 [1,38; 8,29]; 0,008
infusionsbedingte Reaktionen		keine geeigneten Daten ^c			
schwere Infektionen ^e	208	n. e. [31,57; n. b.] 84 (40,4)	208	n. e. [24,81; n. b.] 63 (30,3)	0,95 [0,68; 1,34]; 0,779
sekundäre Malignome		keine geeigneten Daten ^c			
weitere spezifische UEs					
Kopfschmerzen (PT, UEs)	208	n. e. 58 (27,9)	208	n. e. 27 (13,0)	3,09 [1,87; 5,10]; < 0,001
Schlaflosigkeit (PT, UEs)	208	n. e. 23 (11,1)	208	n. e. 55 (26,4)	0,43 [0,26; 0,70]; < 0,001
Thrombozytopenie (PT, schwere UEs ^b)	208	n. e. [5,95; n. b.] 89 (42,8)	208	n. e. 41 (19,7)	2,49 [1,70; 3,64]; < 0,001
Anämie (PT, schwere UEs ^b)	208	n. e. 80 (38,5)	208	n. e. 33 (15,9)	2,88 [1,90; 4,37]; < 0,001
Lymphopenie (PT, schwere UEs ^b)	208	n. e. 46 (22,1)	208	n. e. 25 (12,0)	2,02 [1,22; 3,33]; 0,006
Leukopenie (PT, schwere UEs ^b)	208	n. e. 27 (13,0)	208	n. e. 10 (4,8)	2,75 [1,33; 5,69]; 0,006

Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ciltacabtagene Autoleucel		Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd		Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs ^b)	208	n. e. 33 (15,9)	208	n. e. 15 (7,2)	2,47 [1,30; 4,69]; 0,006
Hypogammaglobulinämie (PT, schwere UEs ^b)	208	n. e. [8,02; n. b.] 12 (5,8)	208	n. e. 2 (1,0)	52,86 [5,41; 516,19]; < 0,001
a. Da der pU keine Angabe macht, wird davon ausgegangen, dass die Analysemethodik mit der aus Modul 4 A [4] übereinstimmt: HR, KI und p-Wert: Cox-PH-Modell, stratifiziert nach Vergleichstherapie nach Wahl der Prüffärztin oder des Prüffarztes (DPd vs. PVd), ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3) b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 c. zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2.3 d. operationalisiert über SUEs der SOC Erkrankungen des Nervensystems e. operationalisiert über SUEs der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd) oder Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib

und Dexamethason (PVd). Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Zytokin-Freisetzungssyndrom, infusionsbedingte Reaktionen und sekundäre Malignome

Für die Endpunkte Zytokin-Freisetzungssyndrom, infusionsbedingte Reaktionen und sekundäre Malignome liegen jeweils keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2.3). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Schwere neurologische Toxizität (SUEs)

Für den Endpunkt schwere neurologische Toxizität (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd.

Schwere Infektionen (SUEs)

Für den Endpunkt schwere Infektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Kopfschmerzen (UEs)

Für den Endpunkt Kopfschmerzen (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd. Es ergibt sich für den Endpunkt Kopfschmerzen (UEs) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd.

Schlaflosigkeit (UEs)

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd. Es ergibt sich für den Endpunkt Schlaflosigkeit (UEs) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd.

Thrombozytopenie (schwere UEs), Lymphopenie (schwere UEs), Leukopenie (schwere UEs) und Hypogammaglobulinämie (schwere UEs)

Für die Endpunkte Thrombozytopenie (schwere UEs), Lymphopenie (schwere UEs), Leukopenie (schwere UEs) und Hypogammaglobulinämie (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd. Es ergibt sich für die Endpunkte Thrombozytopenie (schwere UEs), Lymphopenie (schwere UEs), Leukopenie (schwere UEs) und Hypogammaglobulinämie (schwere UEs) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd.

Anämie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Anämie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.1.5). Dabei zeigt sich sowohl für Frauen als auch für Männer jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd. Das Ausmaß des Effekts unterscheidet sich dabei zwischen den Subgruppen. Es ergibt sich sowohl für Frauen als auch für Männer für diesen Endpunkt jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.1.5). Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

2.1.5 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Merkmale als relevant erachtet (siehe Dossierbewertung A24-116):

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- ISS-Stadium (I vs. II vs. III)

Dabei wird die in Abschnitt I 4.4 der Dossierbewertung A24-116 beschriebene Methodik angewendet.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A.1 dargestellt.

Tabelle 2: Subgruppen – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Ciltacabtagene Autoleucel		Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd		Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
CARTITUDE-4						
Anämie (PT, schwere UEs^b)						
Geschlecht						
weiblich	92	n. e. [2,96; n. b.] 45 (48,9)	86	n. e. 12 (14,0)	5,09 [2,56; 10,10]	< 0,001
männlich	116	n. e. 35 (30,2)	122	n. e. 21 (17,2)	1,75 [1,02; 3,00]	0,044
Gesamt					Interaktion:	0,036
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs^b)						
Alter						
< 65 Jahre	126	n. e. 20 (15,9)	129	n. e. 14 (10,9)	1,67 [0,82; 3,40]	0,162
≥ 65 Jahre	82	n. e. 13 (15,9)	79	n. e. 1 (1,3)	12,53 [1,64; 95,76]	0,015
Gesamt					Interaktion:	0,046
a. Da der pU keine Angabe zur Analysemethodik macht, wird davon ausgegangen, dass diese mit der aus Modul 4 A [4] übereinstimmt: HR, KI und p-Wert: Cox-PH-Modell, unstratifiziert; Interaktions-p-Wert: Cox-PH-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenmerkmal und Interaktionsterm für Behandlung und Subgruppenmerkmal b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis						

Nebenwirkungen

Anämie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Anämie (schwere UEs) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Sowohl für Frauen als auch für Männer zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd. Dabei unterscheidet sich

das Ausmaß des Effekts zwischen den Subgruppen. Es ergibt sich sowohl für Frauen als auch für Männer jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ciltacabtagene Autoleucel, während sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre gibt es keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

2.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in der Dossierbewertung A24-116 und in den vorigen Abschnitten dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. 0,55 [0,39; 0,79]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie^a (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVD Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ C30, PGIS, MySIm-Q Total Symptom Score)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30, MySIm-Q Total Impact Score	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	9,86 vs. 19,48 1,25 [0,96; 1,63]; p = 0,103	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	0,72 vs. 0,69 0,93 [0,75; 1,14]; p = 0,455	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. 0,47 [0,18; 1,21]; p = 0,116	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Zytokin-Freisetzungssyndrom	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere neurologische Toxizität (SUEs)	n. e. vs. n. e. 3,38 [1,38; 8,29]; 0,30 [0,12; 0,73] ^d ; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
infusionsbedingte Reaktionen	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere Infektionen (SUEs)	n. e. vs. n. e. 0,95 [0,68; 1,34]; p = 0,779	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVD Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
sekundäre Malignome	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Kopfschmerzen (UEs)	n. e. vs. n. e. 3,09 [1,87; 5,10]; 0,32 [0,20; 0,54] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Schlaflosigkeit (UEs)	n. e. vs. n. e. 0,43 [0,26; 0,70]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Thrombozytopenie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. 2,49 [1,70; 3,64]; 0,40 [0,27; 0,59] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Anämie (schwere UEs) Geschlecht weiblich	n. e. vs. n. e. 5,09 [2,56; 10,10]; 0,20 [0,10; 0,39] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
männlich	n. e. vs. n. e. 1,75 [1,02; 3,00]; 0,57 [0,33; 0,98] ^d ; p = 0,044 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Lymphopenie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. 2,02 [1,22; 3,33]; 0,50 [0,30; 0,82] ^d ; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie^a (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Leukopenie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. 2,75 [1,33; 5,69]; 0,36 [0,18; 0,7502] ^d ; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen (schwere UEs) Alter < 65 Jahre	n. e. vs. n. e. 1,67 [0,82; 3,40]; p = 0,162	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
≥ 65 Jahre	n. e. vs. n. e. 12,53 [1,64; 95,76]; 0,08 [0,01; 0,61] ^d ; p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Hypogammaglobulinämie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. 52,86 [5,41; 516,19]; 0,02 [0,00; 0,18] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

- a. In der Studie CARTITUDE-4 konnten die Prüferinnen und Prüfer aus den Wirkstoffkombinationen DPd und PVd auswählen.
b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MySLm-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; n. e.: nicht erreicht; PGIS: Patient global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcomes Version of the common Terminology Criteria for adverse Events; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

2.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 4 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie^a

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere neurologische Toxizität (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Thrombozytopenie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Anämie (schwere UEs): ▫ Geschlecht weiblich: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Geschlecht männlich: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Lymphopenie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Leukopenie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs): ▫ Alter ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Hypogammaglobulinämie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Schlaflosigkeit (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Kopfschmerzen (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für die Endpunktkategorien Morbidität (EORTC QLQ-C30, PGIS, EQ 5D VAS, MySIm-Q Total Symptom Score) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, MySIm-Q Total Impact Score) sowie die Endpunkte PRO-CTCAE, Zytokin-Freisetzungssyndrom, infusionsbedingte Reaktionen und sekundäre Malignome liegen keine geeigneten Daten vor.	
a. In der Studie CARTITUDE-4 konnten die Prüferärztinnen und Prüferärzte aus den Wirkstoffkombinationen DPd und PVD auswählen. DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment; MySIm-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; PGIS: Patient global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcomes Version of the common Terminology Criteria for adverse Events; PVD: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Im Vergleich zur Dossierbewertung A24-116 liegen nun weitere Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen für die Nutzenbewertung vor.

In der Gesamtschau zeigt sich für das Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Demgegenüber zeigen sich Nachteile von Ciltacabtagene Autoleucel bei schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen, überwiegend ebenfalls in erheblichem Ausmaß. Für Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie einzelne in der vorliegenden Therapiesituation relevante spezifische UEs liegen für die Nutzenbewertung zudem keine geeigneten Daten vor. Die Nachteile bei Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen stellen den Vorteil beim Gesamtüberleben nicht vollständig infrage, führen aber in der Gesamtschau zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits 1 bis 3 Vortherapien erhalten haben, darunter 1 Immunmodulator und 1 Proteasominh inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind, und für die DPd oder PVd eine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucel aus der Dossierbewertung A24-116 für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits 1 bis 3 Vortherapien erhalten haben, darunter 1 Immunmodulator und 1 Proteasominh inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind, und für die DPd oder PVd eine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits 1 bis 3 Vortherapien erhalten haben, darunter 1 Immunmodulator und 1 Proteasominh inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind, und für die DPd oder PVd keine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt sowie für Patientinnen und Patienten, die zuvor bereits mindestens 4 Vortherapien erhalten haben, ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A24-116.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ciltacabtagene Autoleucel unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A24-116 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Ciltacabtagene Autoleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben, darunter 1 Immunmodulator und 1 Proteasom-inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind	eine patientenindividuelle Therapie^{b, c} unter Auswahl von ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason^d ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason^d ▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^e ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason^{f, g} ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason ▪ Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^f ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin^{f, g} ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason^{f, g} ▪ Daratumumab Monotherapie^{f, h} ▪ Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason^{f, h} ▪ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison^{f, h} ▪ Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantationⁱ ▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation^{j, k} unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Eignung einer Stammzelltransplantation^{l, m}	▪ Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien, für die DPd oder PVD eine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen^o ▪ Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien, für die DPd oder PVD keine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt, und Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien: Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 5: Ciltacabtagene Autoleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). c. Gemäß G-BA stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie ein Kriterium der patientenindividuellen Therapie dar. Diesbezüglich wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Nichteignung einer Wiederbehandlung mit den Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen der Vortherapie als Progression der Erkrankung unter der jeweiligen Vortherapie bzw. eine Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen Vortherapie von weniger als 12 Monaten definiert. Entsprechend kann für Patientinnen und Patienten mit rezidivierter Erkrankung, welche ein Ansprechen in Form eines CR, eines VGPR und eines PR von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Vortherapie aufweisen, auch eine Therapie unter Verwendung der in der Vortherapie eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eine geeignete Behandlungsoption darstellen. d. nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien e. nur für Patientinnen und Patienten, die auf einen CD38-Antikörper refraktär sind f. nur für Patientinnen und Patienten, die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben g. nur für mindestens doppelt-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist h. nur für mindestens dreifach-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet ist i. nur für Patientinnen und Patienten nach 1 Vortherapie, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist; nach Erreichen einer Remission; Die autologe Stammzelltransplantation sollte allen transplantationsfähigen Patientinnen und Patienten angeboten werden, bei denen keine Transplantation im Rahmen der Erstlinientherapie durchgeführt wurde. Zudem kann eine autologe Re-Transplantation erfolgen, wenn das progressionsfreie Überleben nach erster Transplantation in der Regel mindestens 18 Monate andauerte. j. nur für Patientinnen und Patienten nach 1 Vortherapie, für die eine allogene Stammzelltransplantation geeignet ist; nach Erreichen einer Remission; Die allogene Stammzelltransplantation stellt eine Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit primärer Refraktärität sowie einem frühem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation dar. k. Bezüglich der Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation gelten die Anforderungen der „Richtlinie des G-BA zur Erprobung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie“ [5], des „Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom (QS-B SZT MM)“ [6] bzw. des § 137c SGB V. l. Gemäß G-BA sollte die Nichteignung einer Triplett- bzw. Duplett-Therapie anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet werden. m. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden. Eine Best supportive Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. o. In die Studie CARTITUDE-4 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.

Tabelle 5: Ciltacabtagene Autoleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; CD: Cluster of Differentiation; CR: komplettes Ansprechen; PR: partielles Ansprechen; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; SGB: Sozialgesetzbuch; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ciltacabtagene Autoleucel (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 04.03.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-116>.
2. Johnson & Johnson. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1942: Ciltacabtagene Autoleucel (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2025: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1088/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Johnson & Johnson. Anlage zur Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1942: Ciltacabtagene Autoleucel (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [unveröffentlicht]. 2025.
4. Johnson & Johnson. Ciltacabtagene Autoleucel (CARVYKTI); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A [online]. 2024 [Zugriff: 13.03.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1088/#dossier>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie [online]. 2017 [Zugriff: 13.01.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1413/Erp-RL_SZT_MM%20_2017-01-19_iK-2017-04-13.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom sowie eine Änderung der MD-Qualitätskontroll-Richtlinie [online]. 2022 [Zugriff: 13.01.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5691/>.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven (Sensitivitätsanalyse 1)

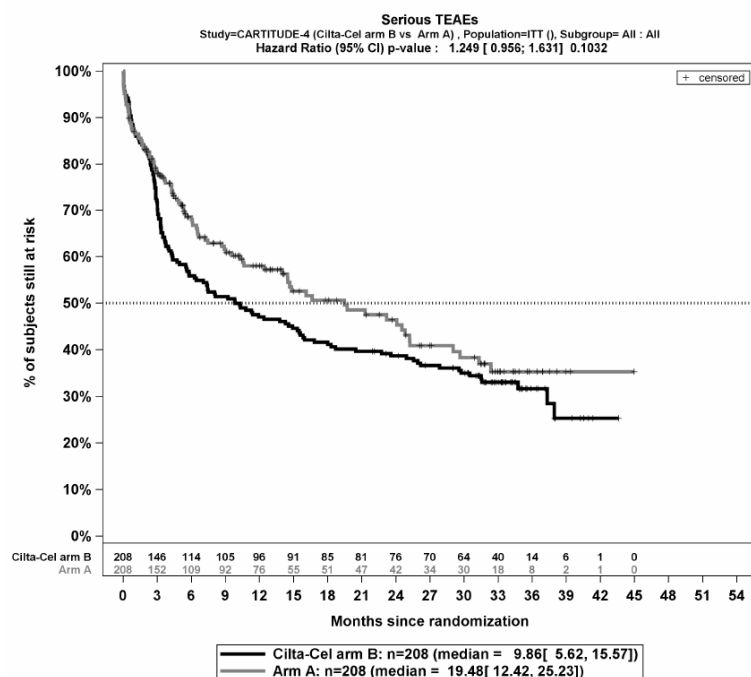


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Datenschnitt vom 01.05.2024

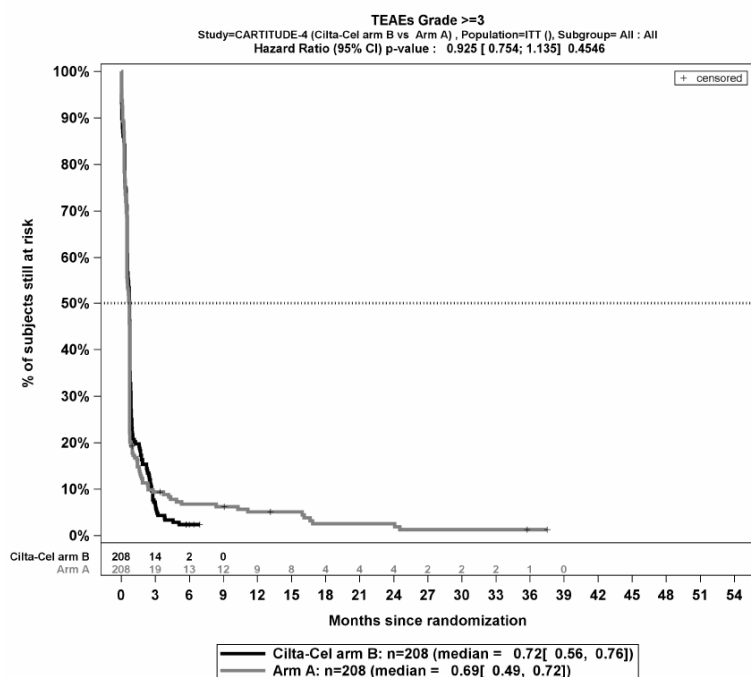


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs, Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Datenschnitt vom 01.05.2024

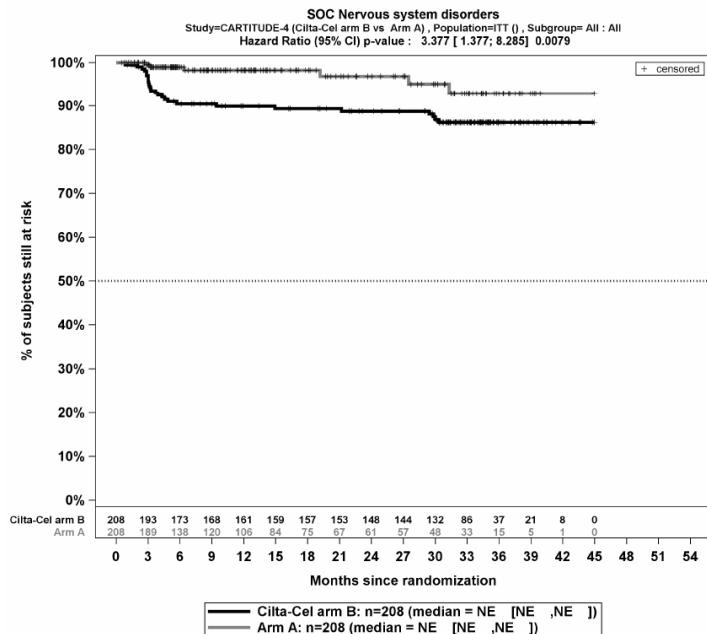


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere neurologische Toxizität (operationalisiert über SUEs des SOC Erkrankungen des Nervensystems), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Datenschnitt vom 01.05.2024

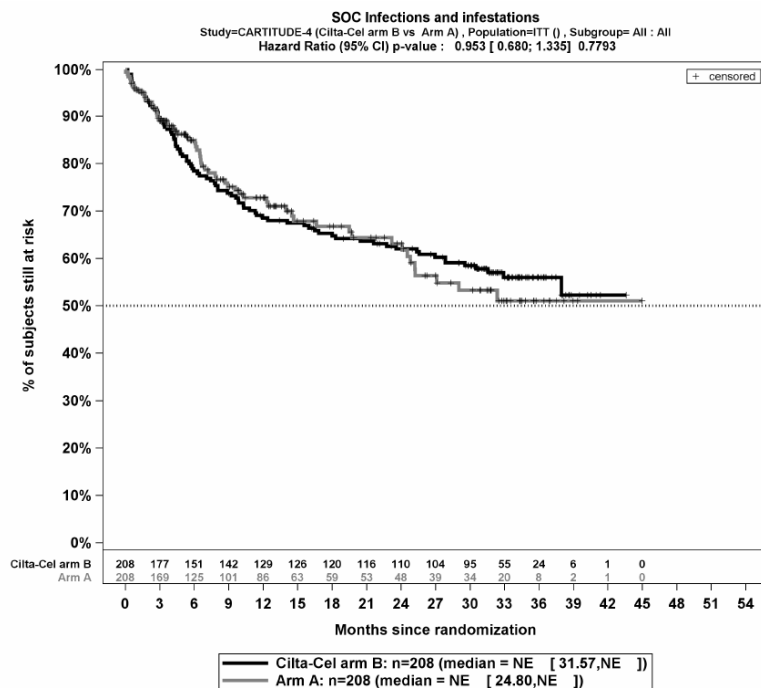


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere Infektionen (operationalisiert über SUEs des SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Datenschnitt vom 01.05.2024

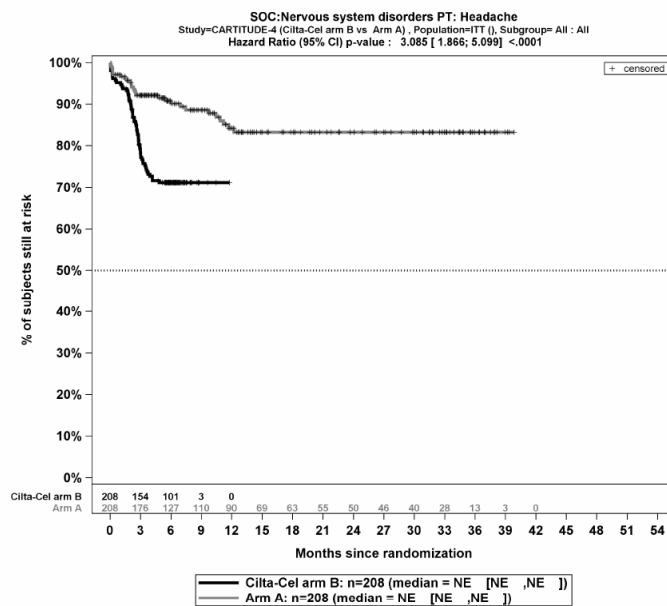


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Kopfschmerzen (PT, UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Datenschnitt vom 01.05.2024

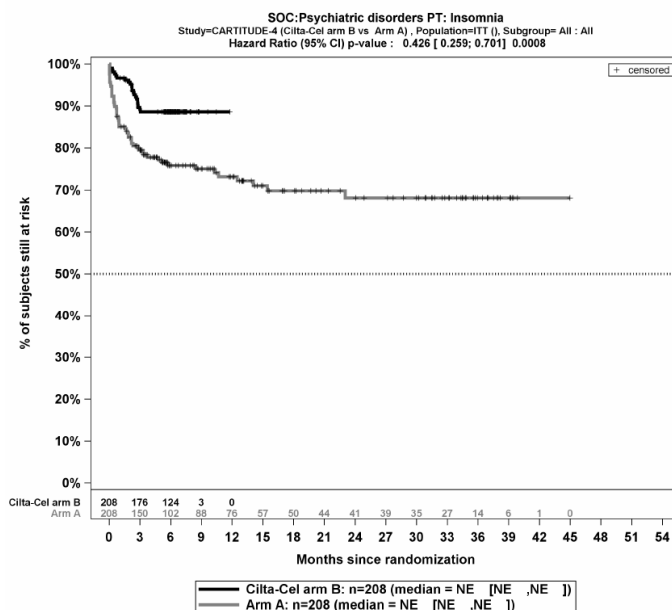


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (PT, UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Datenschnitt vom 01.05.2024

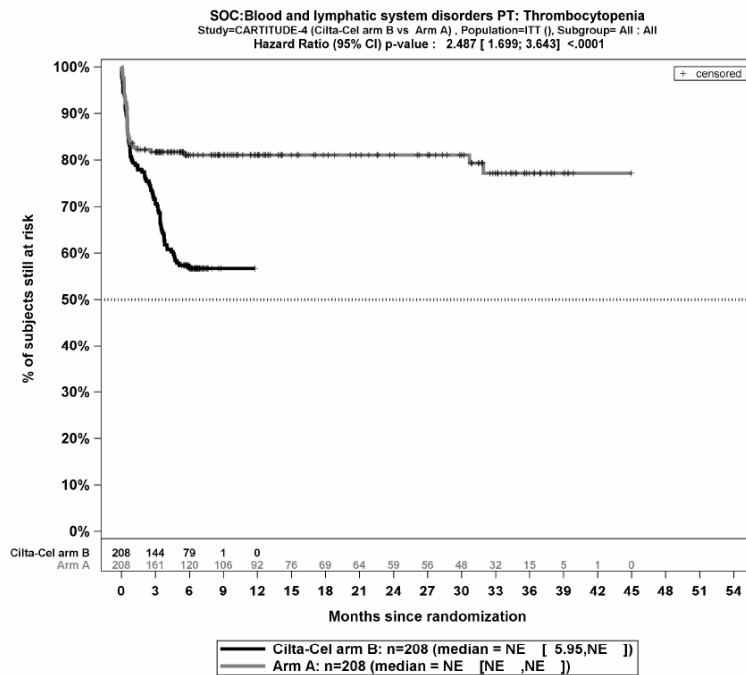


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Thrombozytopenie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Datenschnitt vom 01.05.2024

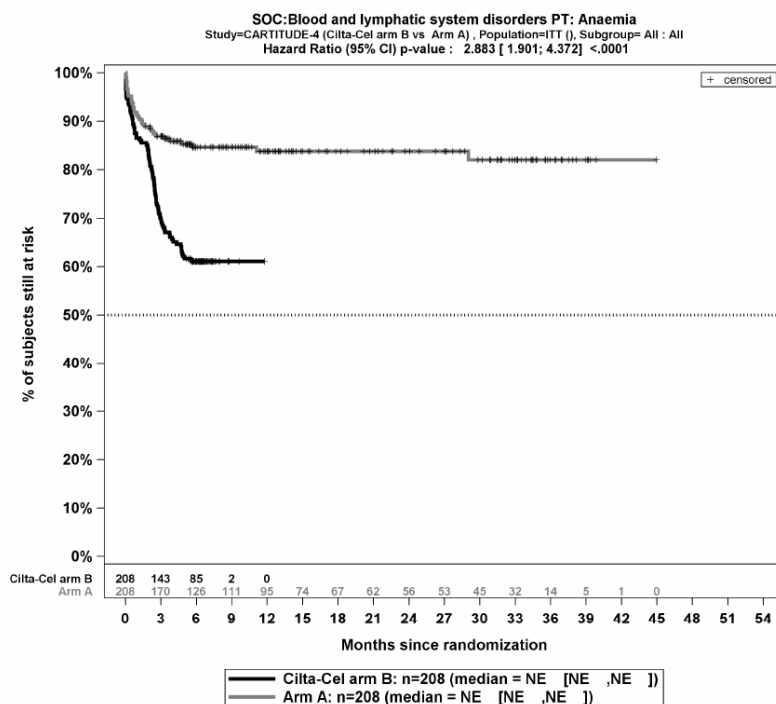


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Datenschnitt vom 01.05.2024

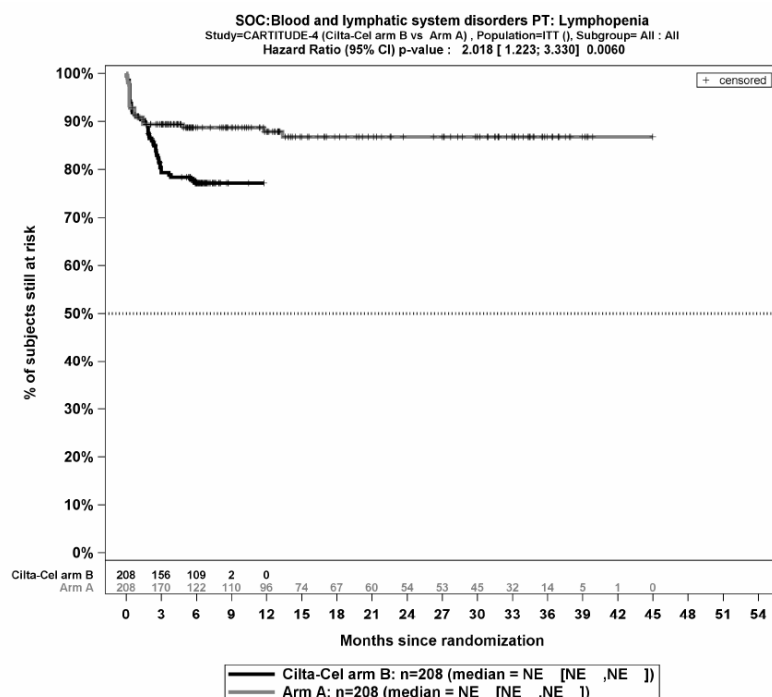


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Lymphopenie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Datenschnitt vom 01.05.2024

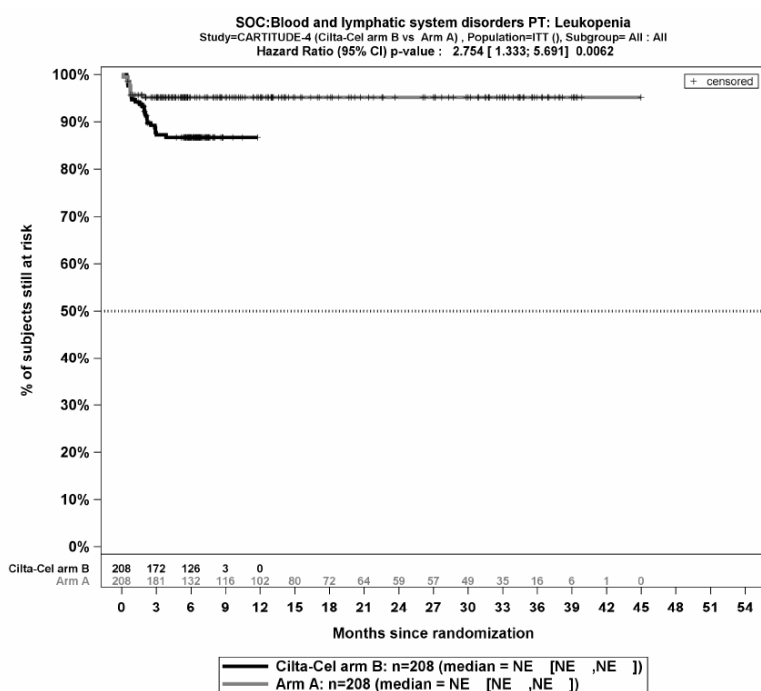


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Leukopenie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Datenschnitt vom 01.05.2024

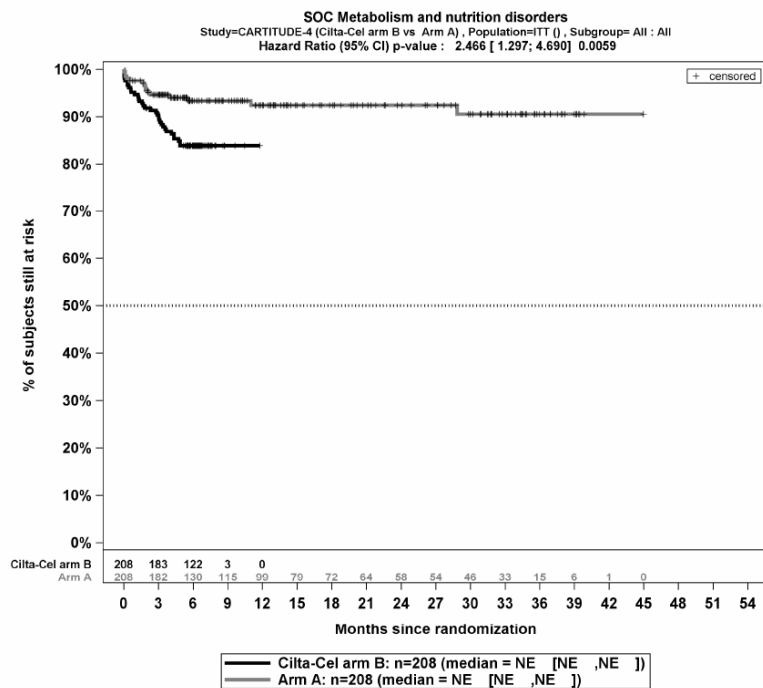


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Datenschnitt vom 01.05.2024

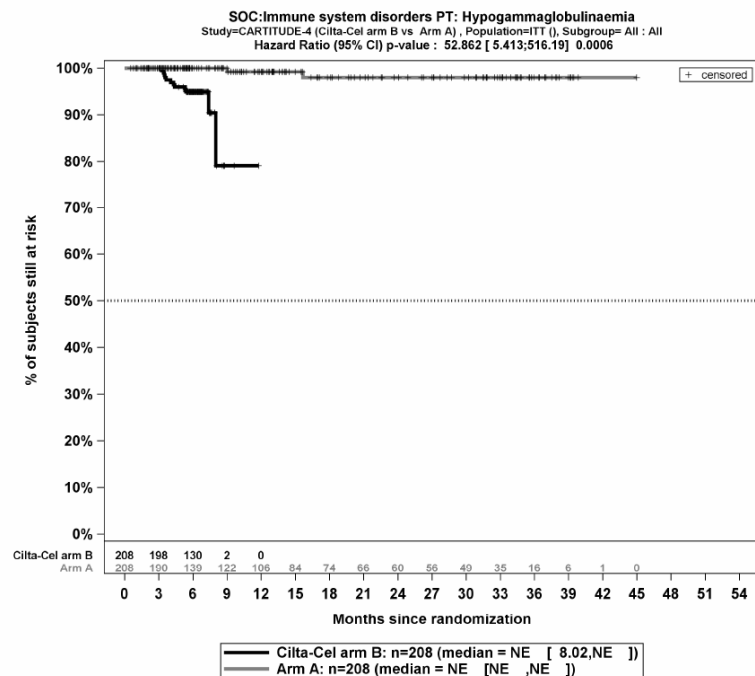


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hypogammaglobulinämie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Datenschnitt vom 01.05.2024

A.1 Kaplan-Meier-Kurven zu Subgruppenanalysen

Anämie (PT, schwere UEs)

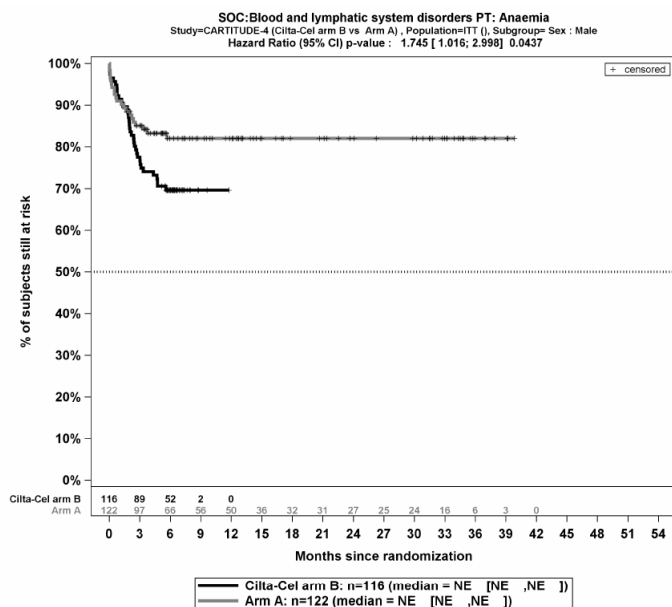


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Merkmal: Geschlecht, Subgruppe: männlich, Datenschnitt vom 01.05.2024

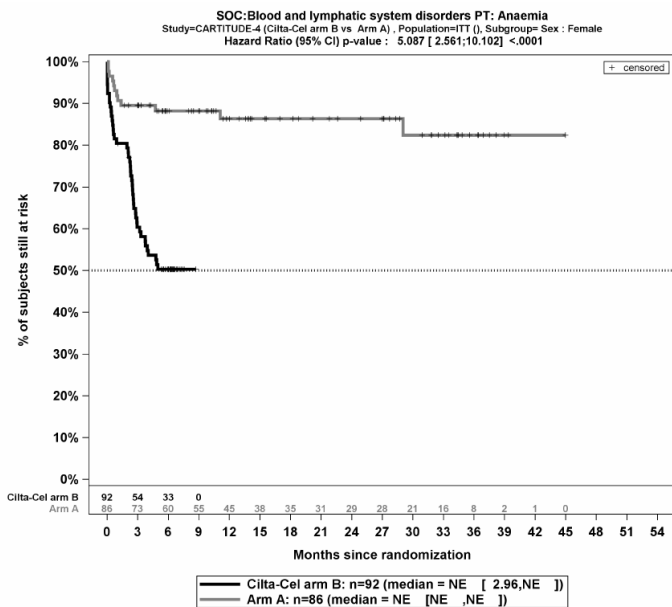


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Merkmal: Geschlecht, Subgruppe: weiblich, Datenschnitt vom 01.05.2024

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs)

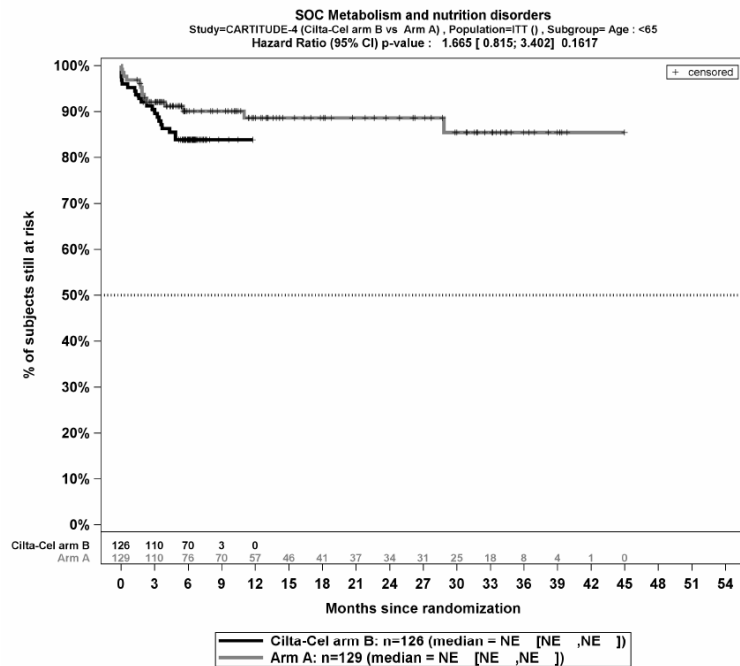


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Merkmal: Alter, Subgruppe: < 65 Jahre, Datenschnitt vom 01.05.2024

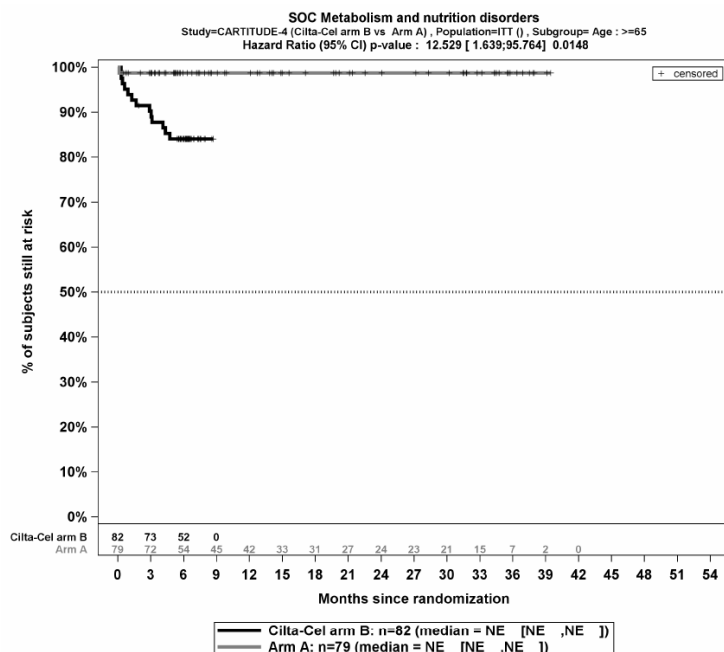


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 1, Merkmal: Alter, Subgruppe: ≥ 65 Jahre, Datenschnitt vom 01.05.2024

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Sensitivitätsanalyse 1)

Tabelle 6: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd(mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ciltacabtagene Autoleucel N = 208	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd N = 208
CARTITUDE-4		
Gesamtrate UEs	208 (100)	208 (100)
Blood and lymphatic system disorders	200 (96,2)	185 (88,9)
Neutropenia	191 (91,8)	178 (85,6)
Anaemia	117 (56,3)	57 (27,4)
Thrombocytopenia	114 (54,8)	67 (32,2)
Lymphopenia	48 (23,1)	29 (13,9)
Leukopenia	27 (13,0)	16 (7,7)
Febrile neutropenia	14 (6,7)	9 (4,3)
Immune system disorders	170 (81,7)	22 (10,6)
Cytokine release syndrome	151 (72,6)	1 (0,5)
Hypogammaglobulinaemia	75 (36,1)	18 (8,7)
Gastrointestinal disorders	162 (77,9)	121 (58,2)
Nausea	106 (51,0)	44 (21,2)
Diarrhoea	75 (36,1)	65 (31,3)
Constipation	57 (27,4)	47 (22,6)
Vomiting	30 (14,4)	18 (8,7)
Abdominal pain	10 (4,8)	17 (8,2)
Dyspepsia	10 (4,8)	6 (2,9)
General disorders and administration site conditions	145 (69,7)	147 (70,7)
Fatigue	62 (29,8)	70 (33,7)
Asthenia	37 (17,8)	34 (16,3)
Pyrexia	37 (17,8)	33 (15,9)
Oedema peripheral	36 (17,3)	28 (13,5)
Chills	14 (6,7)	9 (4,3)
Non-cardiac chest pain	11 (5,3)	7 (3,4)
Influenza like illness	2 (1,0)	10 (4,8)

Tabelle 6: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucl vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd(mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ciltacabtagene Autoleucl N = 208	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd N = 208
Nervous system disorders	129 (62,0)	109 (52,4)
Headache	58 (27,9)	27 (13,0)
Peripheral sensory neuropathy	33 (15,9)	42 (20,2)
Dizziness	24 (11,5)	30 (14,4)
Immune effector cell associated neurotoxicity syndrome	15 (7,2)	0 (0)
Tremor	15 (7,2)	22 (10,6)
Facial paralysis	12 (5,8)	1 (0,5)
Paraesthesia	11 (5,3)	10 (4,8)
Infections and infestations	126 (60,6)	158 (76,0)
COVID-19	17 (8,2)	63 (30,3)
Upper respiratory tract infection	15 (7,2)	52 (25,0)
Respiratory tract infection	13 (6,3)	17 (8,2)
Nasopharyngitis	12 (5,8)	21 (10,1)
COVID-19 pneumonia	11 (5,3)	14 (6,7)
Pneumonia	11 (5,3)	24 (11,5)
Urinary tract infection	11 (5,3)	15 (7,2)
Bronchitis	5 (2,4)	21 (10,1)
Metabolism and nutrition disorders	113 (54,3)	71 (34,1)
Hypokalaemia	48 (23,1)	19 (9,1)
Decreased appetite	36 (17,3)	13 (6,3)
Hypomagnesaemia	25 (12,0)	10 (4,8)
Hypophosphataemia	24 (11,5)	9 (4,3)
Hypercalcaemia	14 (6,7)	8 (3,8)
Hypocalcaemia	14 (6,7)	3 (1,4)
Hypoalbuminaemia	11 (5,3)	3 (1,4)
Hyperglycaemia	10 (4,8)	13 (6,3)

Tabelle 6: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd(mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ciltacabtagene Autoleucel N = 208	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd N = 208
Musculoskeletal and connective tissue disorders	110 (52,9)	129 (62,0)
Back pain	35 (16,8)	46 (22,1)
Arthralgia	34 (16,3)	35 (16,8)
Bone pain	21 (10,1)	24 (11,5)
Muscle spasms	21 (10,1)	31 (14,9)
Pain in extremity	17 (8,2)	18 (8,7)
Myalgia	14 (6,7)	11 (5,3)
Musculoskeletal chest pain	13 (6,3)	22 (10,6)
Muscular weakness	8 (3,8)	14 (6,7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	96 (46,2)	94 (45,2)
Cough	32 (15,4)	38 (18,3)
Dyspnoea	29 (13,9)	43 (20,7)
Oropharyngeal pain	12 (5,8)	8 (3,8)
Nasal congestion	9 (4,3)	11 (5,3)
Epistaxis	7 (3,4)	12 (5,8)
Productive cough	6 (2,9)	11 (5,3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	73 (35,1)	63 (30,3)
Rash	23 (11,1)	11 (5,3)
Pruritus	20 (9,6)	11 (5,3)
Investigations	54 (26,0)	46 (22,1)
Alanine aminotransferase increased	19 (9,1)	15 (7,2)
Blood alkaline phosphatase increased	14 (6,7)	4 (1,9)
Gammaglutamyltransferase increased	14 (6,7)	3 (1,4)
Aspartate aminotransferase increased	13 (6,3)	7 (3,4)
Vascular disorders	49 (23,6)	52 (25,0)
Hypotension	18 (8,7)	2 (1,0)
Hypertension	16 (7,7)	22 (10,6)
Psychiatric disorders	48 (23,1)	83 (39,9)
Insomnia	23 (11,1)	55 (26,4)
Anxiety	9 (4,3)	13 (6,3)
Depression	3 (1,4)	10 (4,8)
Injury, poisoning and procedural complications	34 (16,3)	38 (18,3)
Fall	10 (4,8)	12 (5,8)

Tabelle 6: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd(mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ciltacabtagene Autoleucel N = 208	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd N = 208
Cardiac disorders	24 (11,5)	26 (12,5)
Eye disorders	23 (11,1)	45 (21,6)
Vision blurred	5 (2,4)	12 (5,8)
Cataract	0 (0)	15 (7,2)
Renal and urinary disorders	23 (11,1)	21 (10,1)
Reproductive system and breast disorders	11 (5,3)	12 (5,8)
Ear and labyrinth disorders	9 (4,3)	12 (5,8)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6 (2,9)	26 (12,5)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Da der pU keine Angabe macht, wird davon ausgegangen, dass die MedDRA-Version mit der aus Modul 4 A (Version 25.0) übereinstimmt[4]; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Stellungnahmen des pU übernommen. COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 7: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ciltacabtagene Autoleucel N = 208	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd N = 208
CARTITUDE-4		
Gesamtrate SUEs	139 (66,8)	99 (47,6)
Infections and infestations	84 (40,4)	63 (30,3)
COVID-19 pneumonia	19 (9,1)	12 (5,8)
Pneumonia	17 (8,2)	14 (6,7)
COVID-19	11 (5,3)	7 (3,4)
Nervous system disorders	26 (12,5)	6 (2,9)
Blood and lymphatic system disorders	22 (10,6)	10 (4,8)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	18 (8,7)	9 (4,3)
General disorders and administration site conditions	17 (8,2)	7 (3,4)
Immune system disorders	14 (6,7)	1 (0,5)
Cytokine release syndrome	14 (6,7)	1 (0,5)
Gastrointestinal disorders	12 (5,8)	3 (1,4)
Metabolism and nutrition disorders	12 (5,8)	4 (1,9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	11 (5,3)	3 (1,4)
Cardiac disorders	10 (4,8)	8 (3,8)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Da der pU keine Angabe macht, wird davon ausgegangen, dass die MedDRA-Version mit der aus Modul 4 A (Version 25.0) übereinstimmt [4]; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Stellungnahmen des pU übernommen COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;		

Tabelle 8: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ciltacabtagene Autoleucel N = 208	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd N = 208
CARTITUDE-4		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	203 (97,6)	202 (97,1)
Blood and lymphatic system disorders	199 (95,7)	180 (86,5)
Neutropenia	191 (91,8)	171 (82,2)
Thrombocytopenia	89 (42,8)	41 (19,7)
Anaemia	80 (38,5)	33 (15,9)
Lymphopenia	46 (22,1)	25 (12,0)
Leukopenia	27 (13,0)	10 (4,8)
Febrile neutropenia	14 (6,7)	9 (4,3)
Infections and infestations	53 (25,5)	62 (29,8)
COVID-19 pneumonia	9 (4,3)	14 (6,7)
Pneumonia	8 (3,8)	12 (5,8)
Metabolism and nutrition disorders	33 (15,9)	15 (7,2)
Hypokalaemia	10 (4,8)	4 (1,9)
Immune system disorders	21 (10,1)	2 (1,0)
Hypogammaglobulinaemia	12 (5,8)	2 (1,0)
Gastrointestinal disorders	15 (7,2)	14 (6,7)
Investigations	15 (7,2)	11 (5,3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	14 (6,7)	13 (6,3)
Nervous system disorders	14 (6,7)	13 (6,3)
Vascular disorders	11 (5,3)	10 (4,8)
General disorders and administration site conditions	10 (4,8)	15 (7,2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (4,8)	12 (5,8)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (1,4)	10 (4,8)
Psychiatric disorders	3 (1,4)	13 (6,3)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Da der pU keine Angabe macht, wird davon ausgegangen, dass die MedDRA-Version mit der aus Modul 4 A (Version 25.0) übereinstimmt [4]; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Stellungnahmen des pU übernommen COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang C Ergänzende Darstellung zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen (Sensitivitätsanalyse 2)

C.1 Ergebnisse

Tabelle 9: Ergebnisse (Nebenwirkungen, ergänzende Darstellung, Sensitivitätsanalyse 2 mit Zensierung ab der Verabreichung von Folgetherapien) – RCT, direkter Vergleich:
Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ciltacabtagene Autoleucel		Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd		Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
CARTITUDE-4					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	208	0,20 [0,13; 0,26] 208 (100)	208	0,13 [0,07; 0,20] 208 (100)	–
SUEs	208	10,28 [5,78; 15,84] 135 (64,9)	208	19,48 [12,42; 25,23] 99 (47,6)	1,26 [0,96; 1,64]; 0,097
schwere UEs ^b	208	0,72 [0,56; 0,76] 203 (97,6)	208	0,69 [0,49; 0,72] 202 (97,1)	0,93 [0,75; 1,14]; 0,455
Zytokin-Freisetzungssyndrom	208	keine geeigneten Daten ^c			
schwere neurologische Toxizität ^d	208	n. e. 26 (12,5)	208	n. e. 6 (2,9)	3,47 [1,42; 8,51]; 0,007
infusionsbedingte Reaktionen		keine geeigneten Daten ^c			
schwere Infektionen ^e	208	n. e. [29,57; n. b.] 82 (39,4)	208	n. e. [24,81; n. b.] 63 (30,3)	0,97 [0,69; 1,36]; 0,861
sekundäre Malignome weitere spezifische UEs		keine geeigneten Daten ^c			
Kopfschmerzen (PT, UEs)	208	n. e. 58 (27,9)	208	n. e. 27 (13,0)	3,11 [1,88; 5,14]; < 0,001
Schlaflosigkeit (PT, UEs)	208	n. e. 23 (11,1)	208	n. e. 55 (26,4)	0,43 [0,26; 0,71]; < 0,001

Tabelle 9: Ergebnisse (Nebenwirkungen, ergänzende Darstellung, Sensitivitätsanalyse 2 mit Zensierung ab der Verabreichung von Folgetherapien) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ciltacabtagene Autoleucel		Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd		Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Thrombozytopenie (PT, schwere UEs ^b)	208	n. e. [5,95; n. b.] 88 (42,3)	208	n. e. 41 (19,7)	2,46 [1,68; 3,61]; < 0,001
Anämie (PT, schwere UEs ^b)	208	n. e. 78 (37,5)	208	n. e. 33 (15,9)	2,82 [1,86; 4,28]; < 0,001
Lymphopenie (PT, schwere UEs ^b)	208	n. e. 46 (22,1)	208	n. e. 25 (12,0)	2,04 [1,23; 3,36]; 0,005
Leukopenie (PT, schwere UEs ^b)	208	n. e. 27 (13,0)	208	n. e. 10 (4,8)	2,76 [1,34; 5,71]; 0,006
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs ^b)	208	n. e. 33 (15,9)	208	n. e. 15 (7,2)	2,48 [1,30; 4,71]; 0,006
Hypogammag- lobulinämie (PT, schwere UEs ^b)	208	n. e. [8,02; n. b.] 12 (5,8)	208	n. e. 2 (1,0)	52,97 [5,43; 516,74]; < 0,001
a. Da der pU keine Angabe macht, wird davon ausgegangen, dass die Analysemethodik mit der aus Modul 4 A [4] übereinstimmt: HR, KI und p-Wert: Cox-PH-Modell, stratifiziert nach Vergleichstherapie nach Wahl der Prüffärztin oder des Prüffärztes (DPd vs. PVd), ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3) b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 c. zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2.3 d. operationalisiert über SUEs der SOC Erkrankungen des Nervensystems e. operationalisiert über SUEs der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

C.2 Kaplan-Meier-Kurven

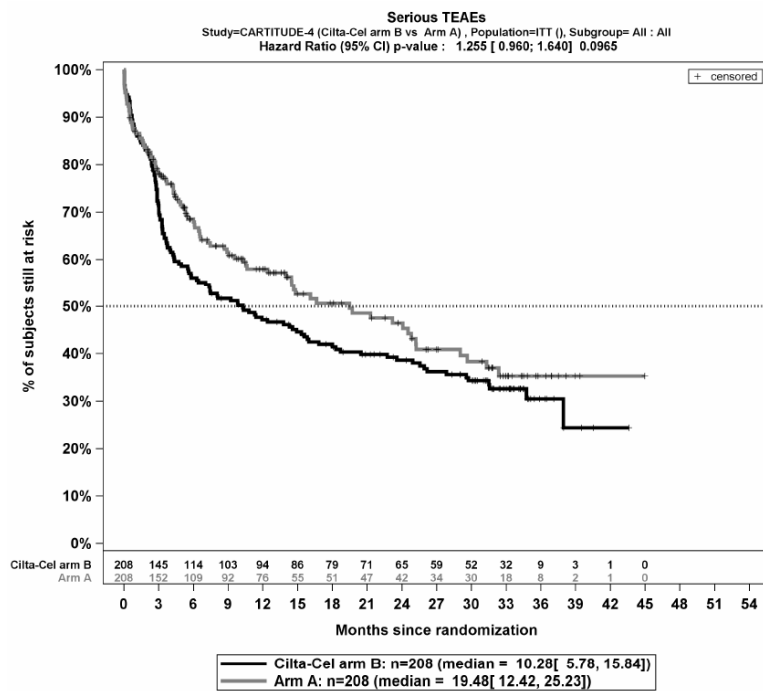


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 2, Datenschnitt vom 01.05.2024

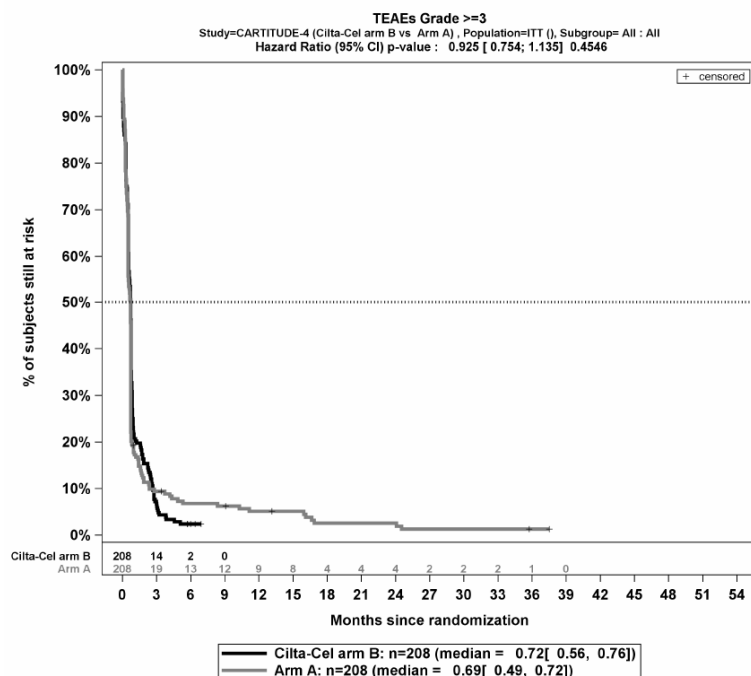


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs, Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 2, Datenschnitt vom 01.05.2024

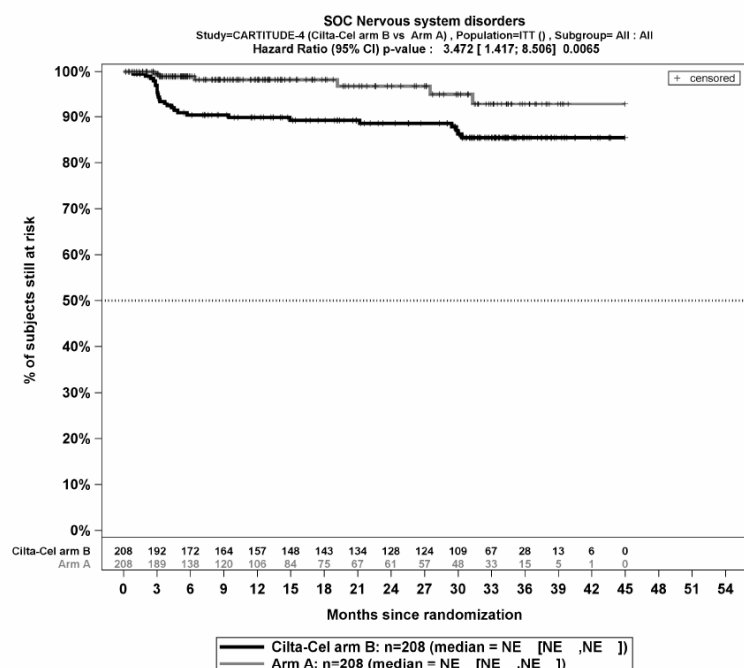


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere neurologische Toxizität (operationalisiert über SUEs des SOC Erkrankungen des Nervensystems), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 2, Datenschnitt vom 01.05.2024

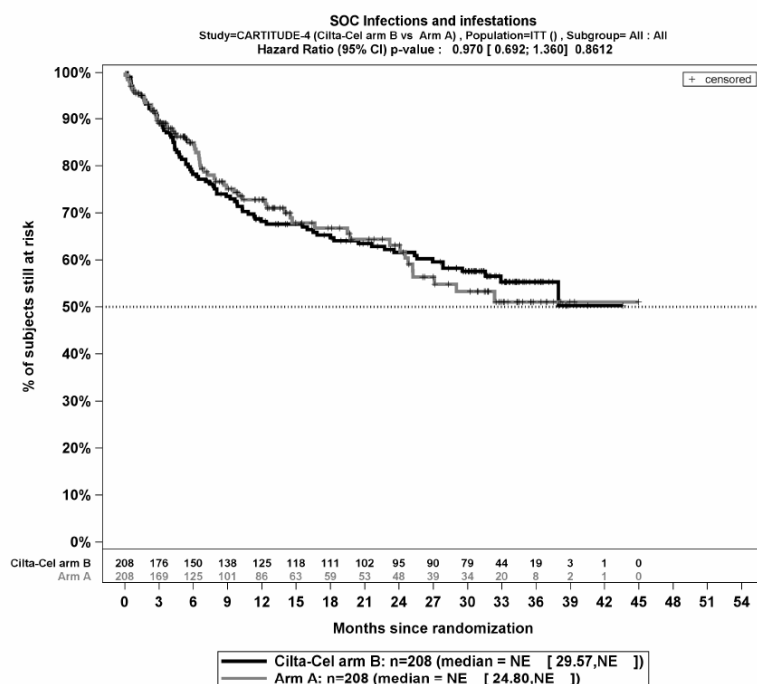


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere Infektionen (operationalisiert über SUEs des SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 2, Datenschnitt vom 01.05.2024

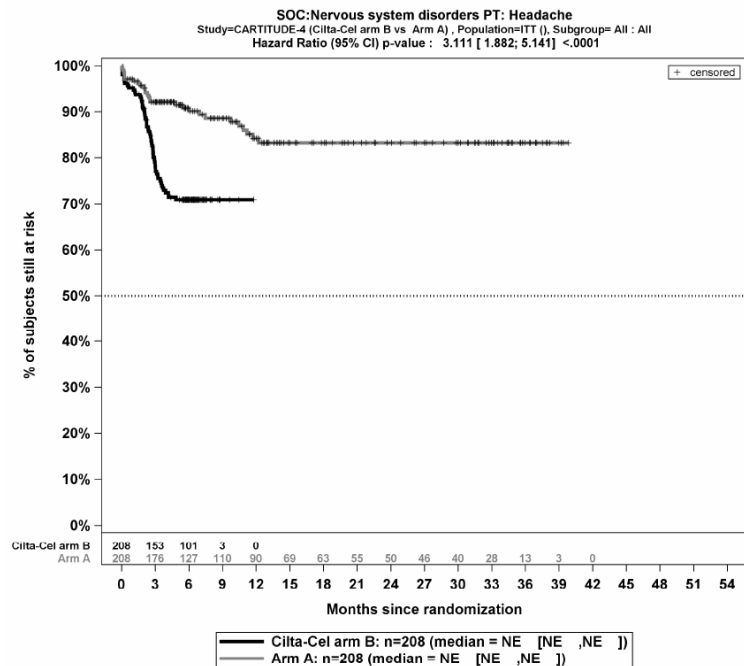


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Kopfschmerzen (PT, UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 2, Datenschnitt vom 01.05.2024

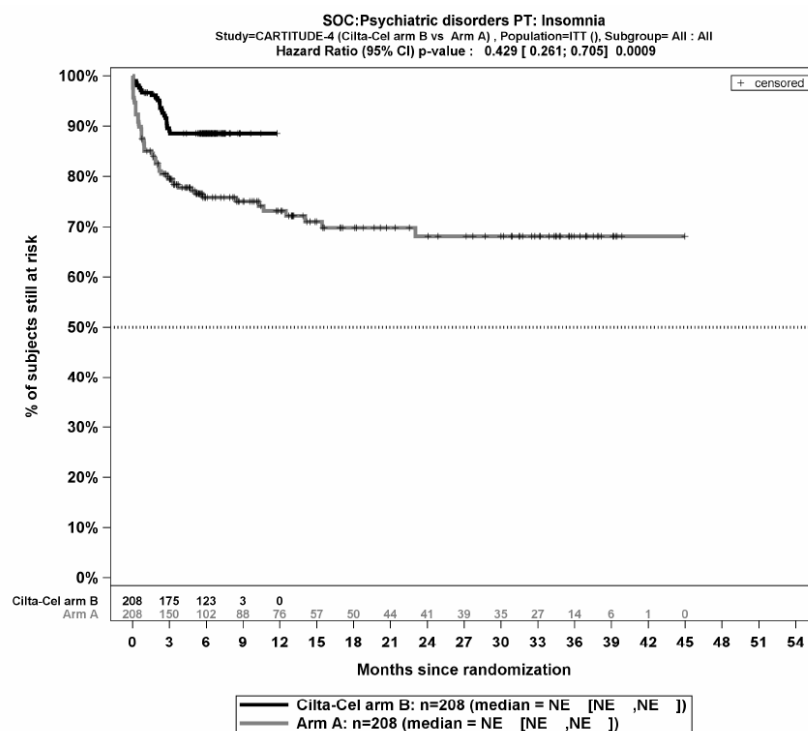


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (PT, UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 2, Datenschnitt vom 01.05.2024

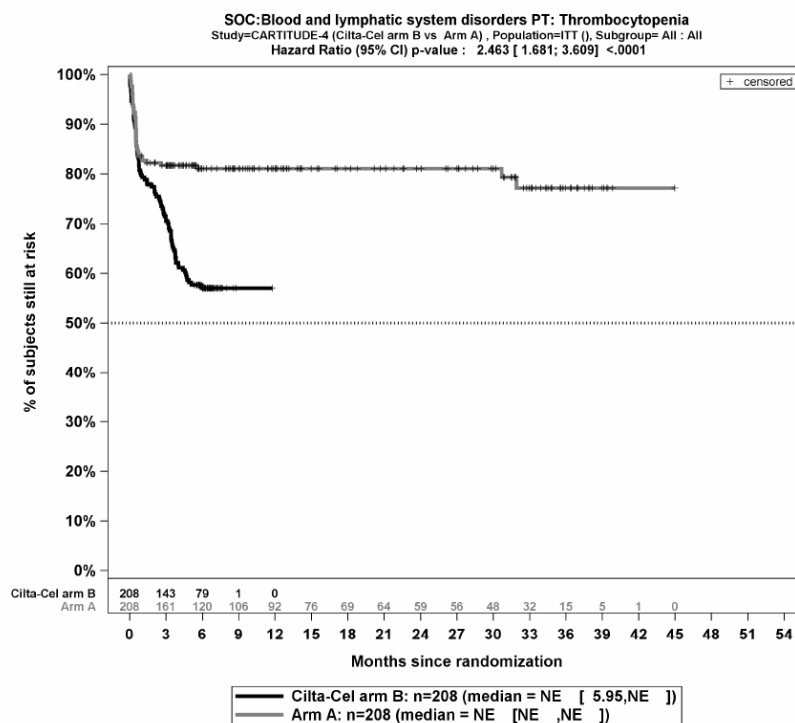


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Thrombozytopenie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 2, Datenschnitt vom 01.05.2024

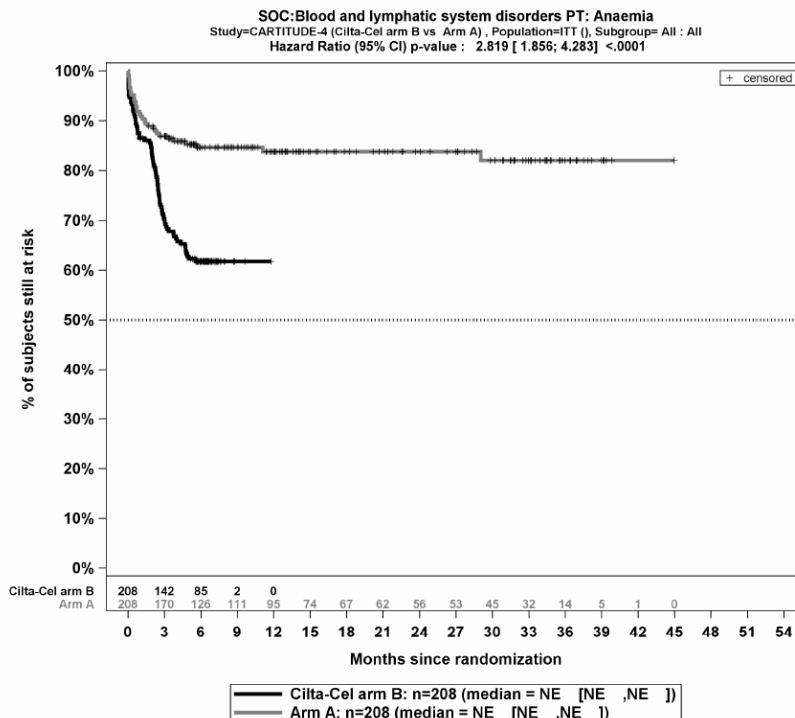


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 2, Datenschnitt vom 01.05.2024

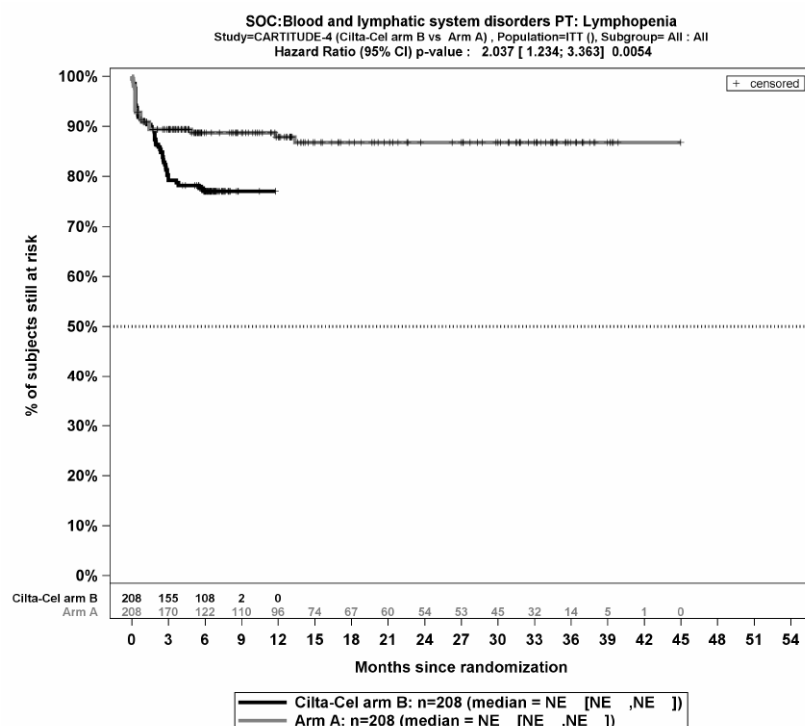


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Lymphopenie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 2, Datenschnitt vom 01.05.2024

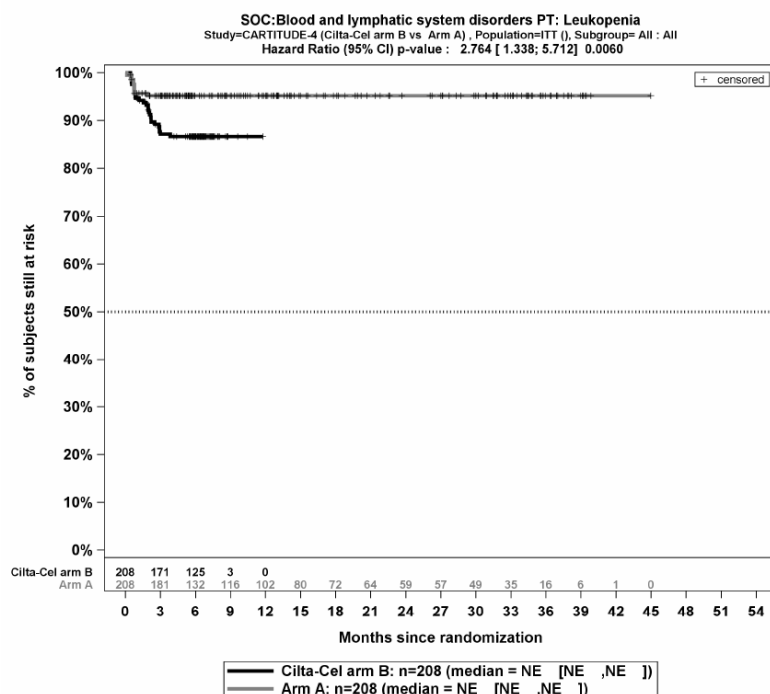


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Leukopenie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 2, Datenschnitt vom 01.05.2024

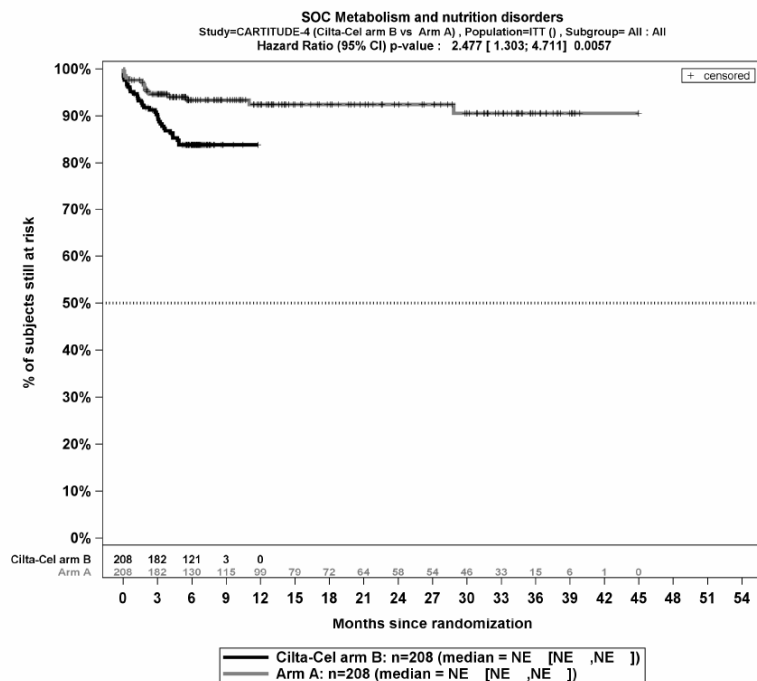


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 2, Datenschnitt vom 01.05.2024

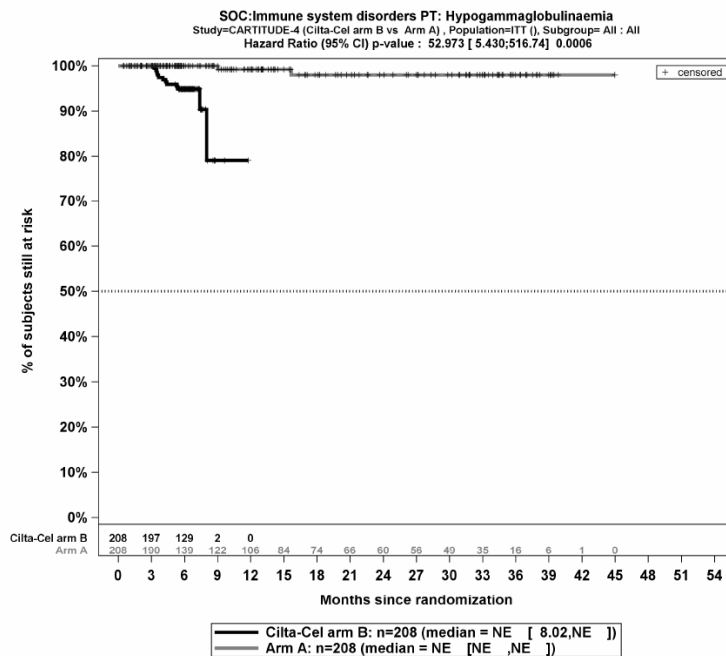


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hypogammaglobulinämie (PT, schwere UEs), Studie CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalyse 2, Datenschnitt vom 01.05.2024

Anhang D Ergänzende Darstellung von Sensitivitätsanalysen zu patientenberichteten Endpunkten

D.1 Sensitivitätsanalyse 1 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)

D.1.1 Ergebnisse

Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ciltacabtagene Autoleucel		Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd		Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
CARTITUDE-4					
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte ^c)					
Fatigue	161	8,81 [4,83; n. b.] 95 (45,7)	162	6,08 [3,06; 9,43] 95 (45,0)	0,73 [0,54; 0,97]; 0,029
Übelkeit und Erbrechen	159	n. e. 59 (28,4)	163	35,65 [35,65; n. b.] 44 (20,9)	0,93 [0,62; 1,37]; 0,698
Schmerzen	162	n. e. [23,03; n. b.] 72 (34,6)	164	32,20 [29,14; n. b.] 61 (28,9)	0,86 [0,61; 1,21]; 0,377
Dyspnoe	162	33,97 [17,38; n. b.] 80 (38,5)	163	16,72 [8,67; n. b.] 78 (37,0)	0,74 [0,54; 1,02]; 0,069
Schlaflosigkeit	161	38,90 [28,06; n. b.] 71 (34,1)	163	18,86 [11,20; n. b.] 66 (31,3)	0,74 [0,53; 1,05]; 0,091
Appetitverlust	159	39,92 [29,01; n. b.] 64 (30,8)	163	n. e. 47 (22,3)	1,02 [0,70; 1,49]; 0,916
Verstopfung	159	n. e. [33,97; n. b.] 53 (25,5)	163	18,86 [8,67; n. b.] 72 (34,1)	0,47 [0,33; 0,68]; < 0,001
Diarrhö	161	34,00 [28,52; n. b.] 68 (32,7)	162	n. e. 47 (22,3)	1,05 [0,72; 1,53]; 0,816
Symptomatik (PGIS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 1 Punkt ^d)	162	n. e. 39 (18,8)	164	n. e. 37 (17,5)	0,82 [0,52; 1,29]; 0,391

Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ciltacabtagene Autoleucel		Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd		Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Symptomatik (MySIm-Q Total Symptom Score – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte ^e)	162	n. e. 21 (10,1)	161	n. e. 26 (12,3)	0,49 [0,27; 0,89]; 0,018
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte ^f)	162	n. e. [31,93; n. b.] 59 (28,4)	159	n. e. [34,01; n. b.] 36 (17,1)	1,19 [0,78; 1,82]; 0,414
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte ^g					
globaler Gesundheits- status	162	n. e. [9,40; n. b.] 80 (38,5)	164	12,45 [8,54; 34,33] 78 (37,0)	0,76 [0,55; 1,04]; 0,087
körperliche Funktion	162	n. e. [29,14; n. b.] 63 (30,3)	163	28,39 [7,03; n. b.] 70 (33,2)	0,61 [0,43; 0,86]; 0,005
Rollenfunktion	162	22,24 [7,26; n. b.] 88 (42,3)	164	5,98 [3,25; 11,27] 93 (44,1)	0,70 [0,52; 0,94]; 0,019
emotionale Funktion	162	n. e. [33,38; n. b.] 62 (29,8)	164	34,00 [29,37; n. b.] 52 (24,6)	0,97 [0,67; 1,41]; 0,876
kognitive Funktion	162	24,38 [11,07; n. b.] 85 (40,9)	164	9,20 [5,72; 12,65] 87 (41,2)	0,68 [0,50; 0,92]; 0,012
soziale Funktion	161	9,17 [6,18; n. b.] 95 (45,7)	163	12,19 [6,31; 31,93] 83 (39,3)	0,93 [0,69; 1,26]; 0,643
MySIm-Q Total Impact Score – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte ^e	162	n. e. [34,23; n. b.] 45 (21,6)	161	n. e. 36 (17,1)	0,93 [0,60; 1,46]; 0,760

Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ciltacabtagene Autoleucel		Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd		Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
a. Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Werten zu Studienbeginn und mindestens einem Verlaufswert [3]. Nur diese Patientinnen und Patienten können Daten zur Ereigniszeitanalyse beitragen. Geringere Anzahl an Patientinnen und Patienten als in den MMRM-Auswertungen, vermutlich da für die Ereigniszeitanalysen nicht alle Erhebungszeitpunkte verwendet wurden. b. HR, KI und p-Wert: Cox-PH-Modell, stratifiziert nach Vergleichstherapie nach Wahl der Prüffärztin oder des Prüfarztes (DPd vs. PVd), ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3) c. Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). d. Eine Zunahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich von „normal, überhaupt nicht krank“ bis „schwer krank“; die Skala wurde vom pU in Modul 4 A für die Analysen in Zahlenwerte von 1 [„normal, überhaupt nicht krank“] bis 5 [„schwer krank“] umgewandelt [4]). e. Eine Zunahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). f. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). g. Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MySm-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala					

D.1.2 Kaplan-Meier-Kurven

Morbidität

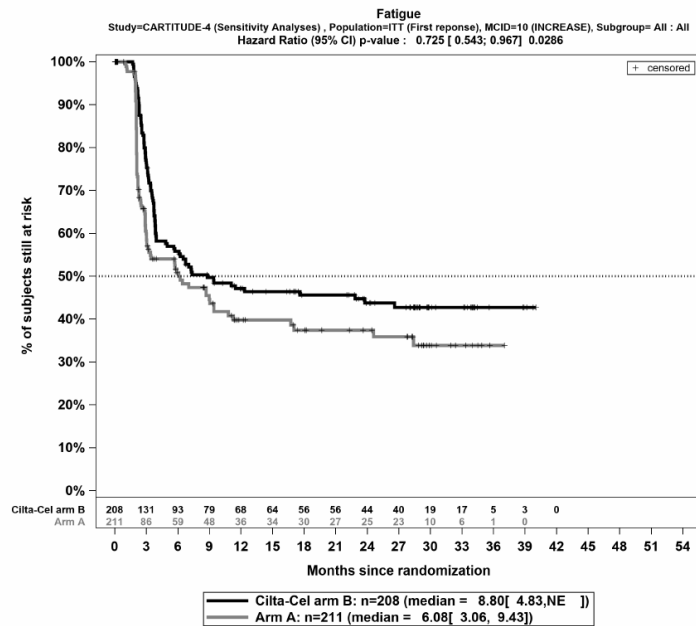


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024

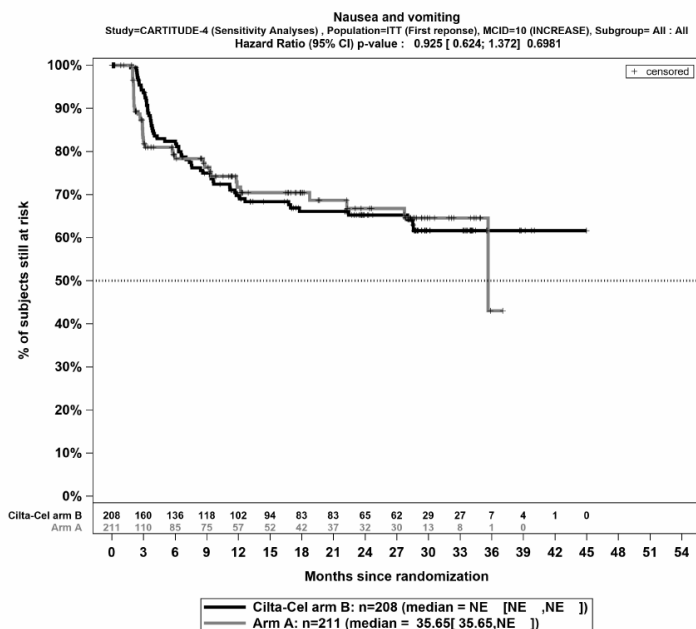


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024

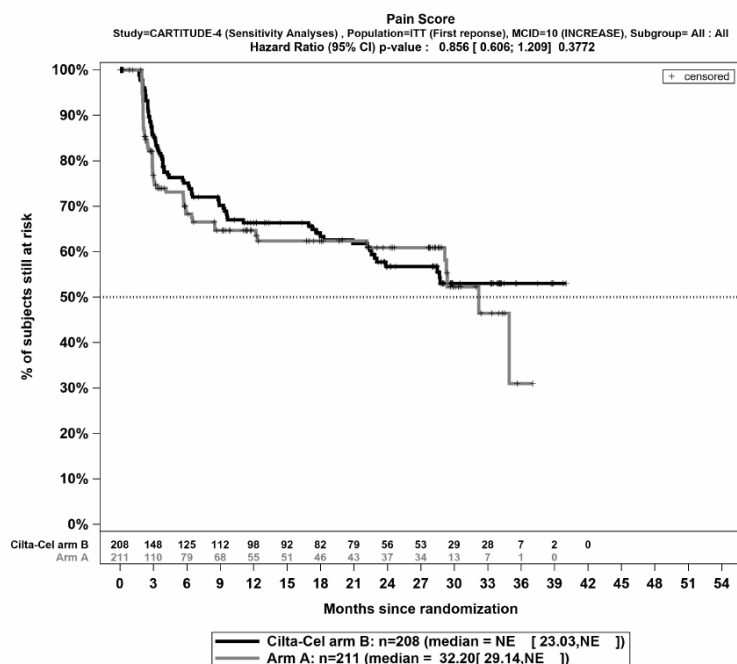


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024

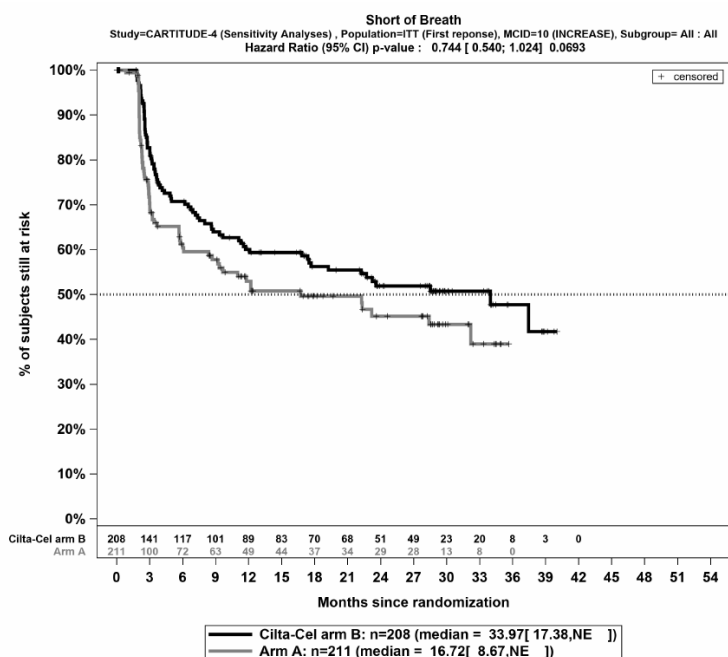


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024

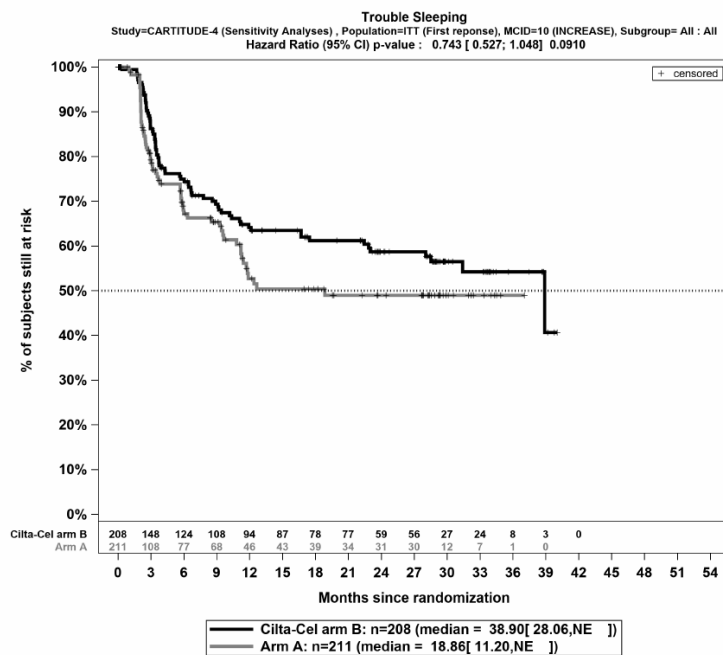


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024

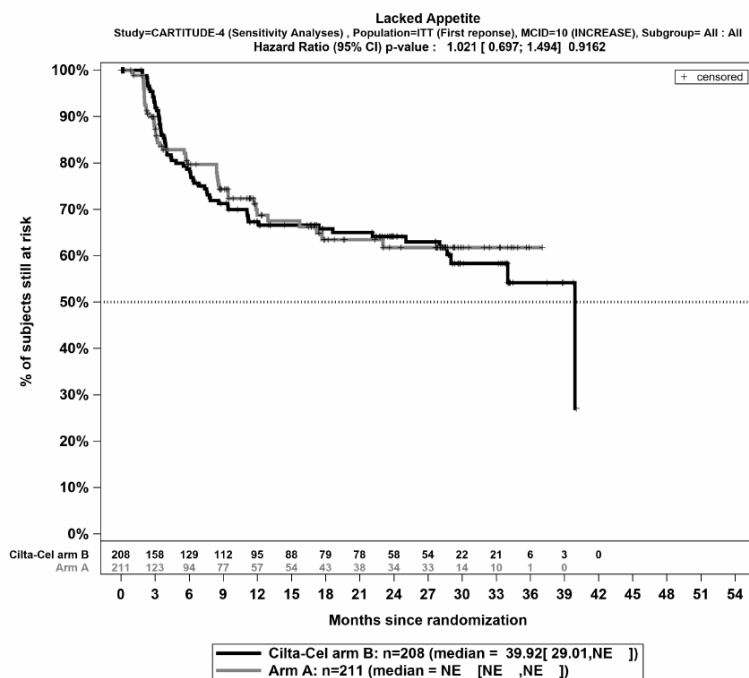


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024

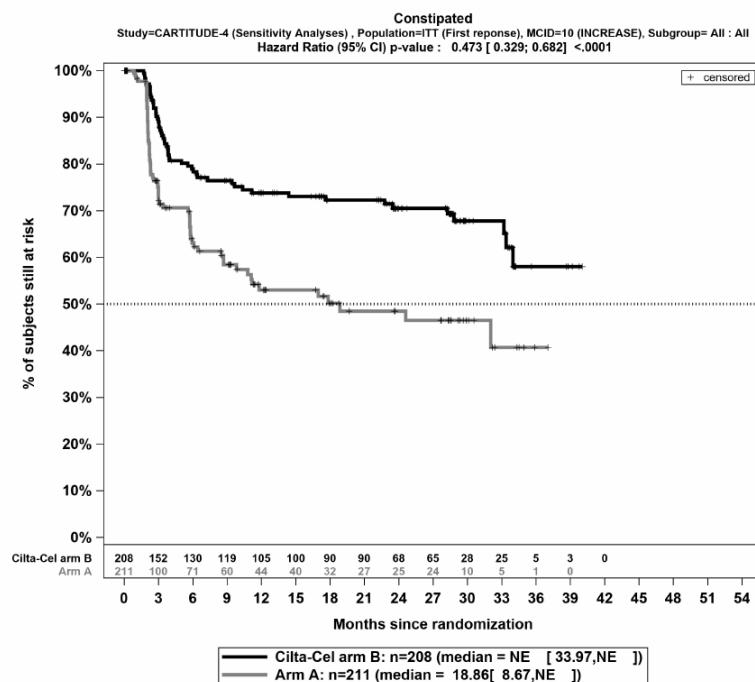


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024

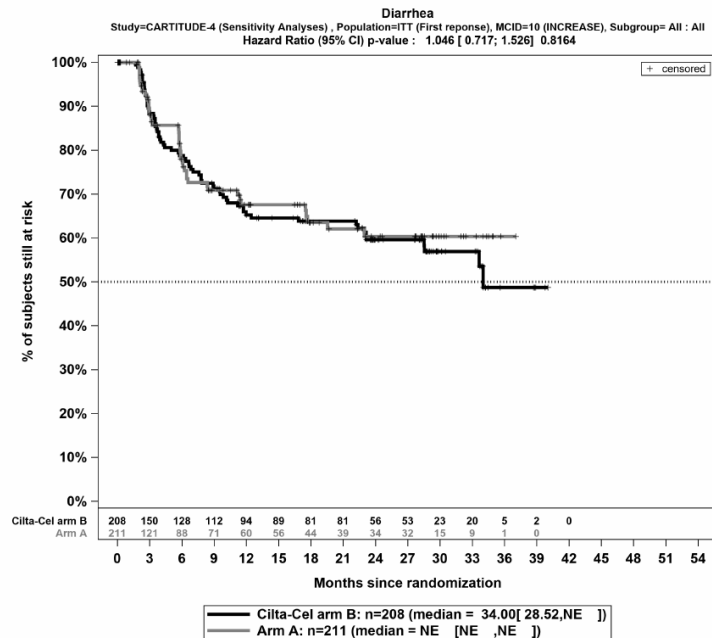


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024

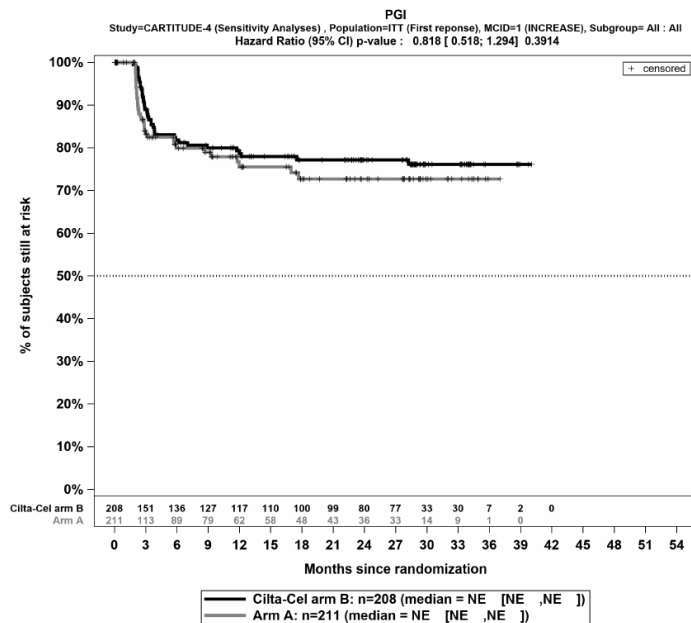


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskala PGIS (Responseschwelle 1 Punkt), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024

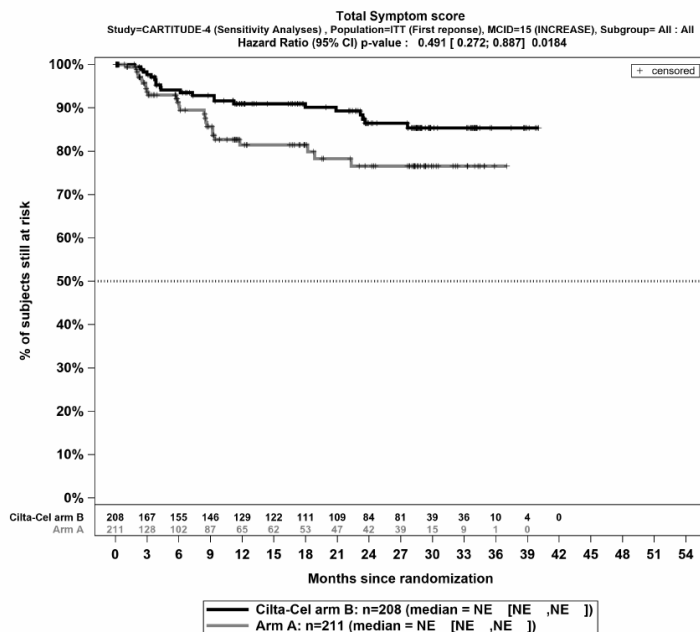


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskala MySIm-Q (Total Symptom Score; Responseschwelle 15 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024

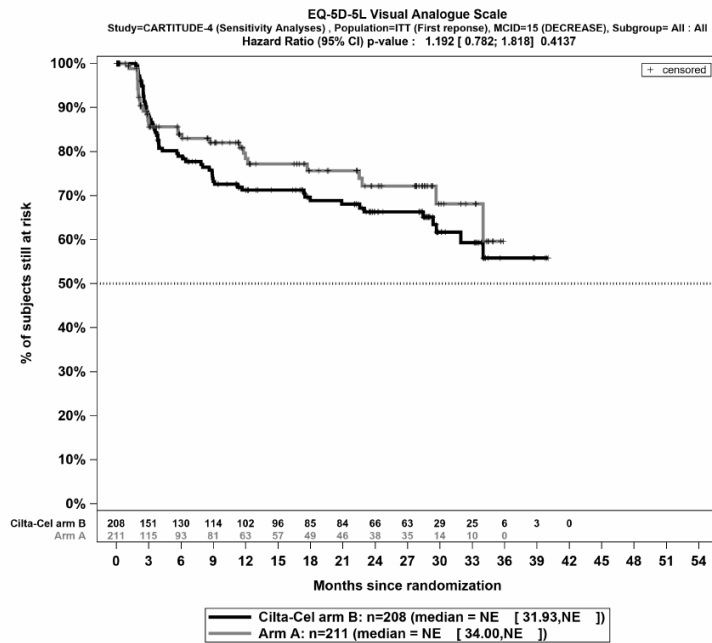


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskala Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Responseschwelle 15 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

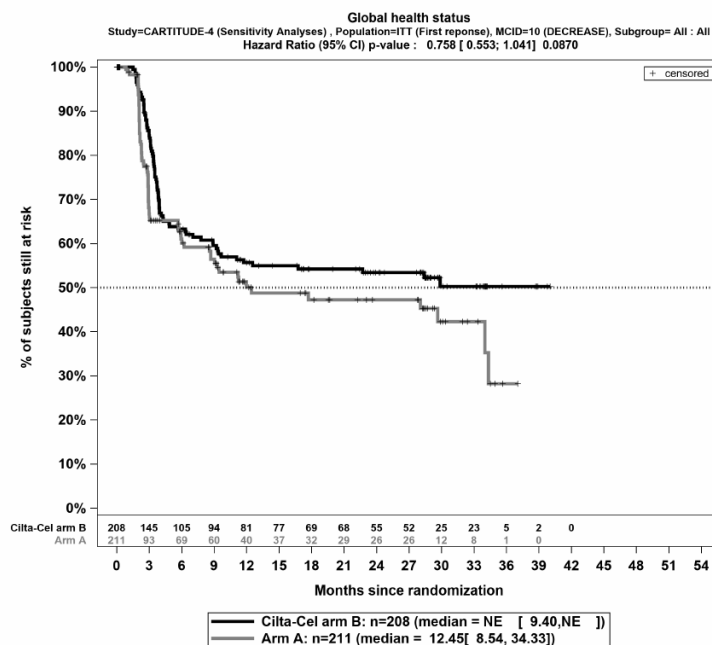


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Endpunkts globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024

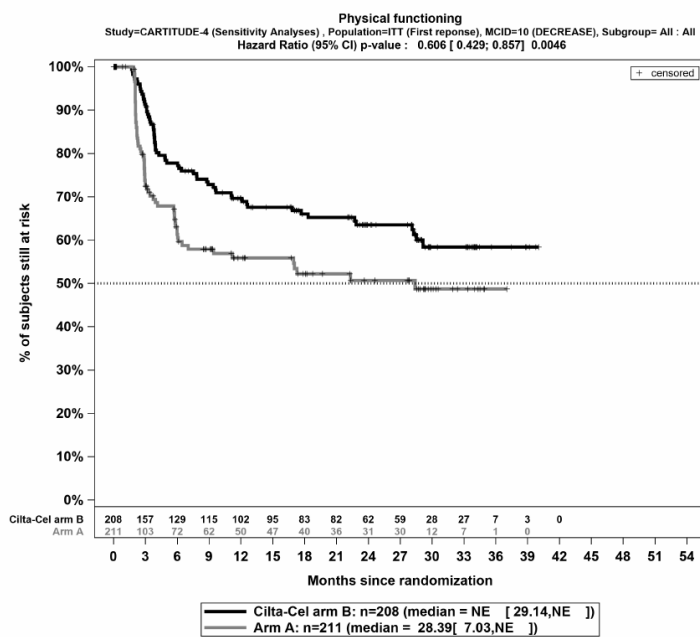


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Endpunkts körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024

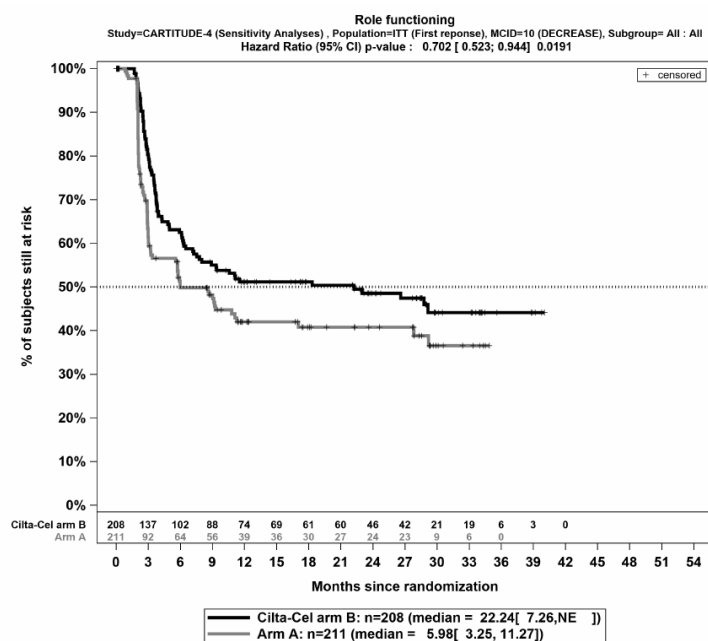


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Endpunkts Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024

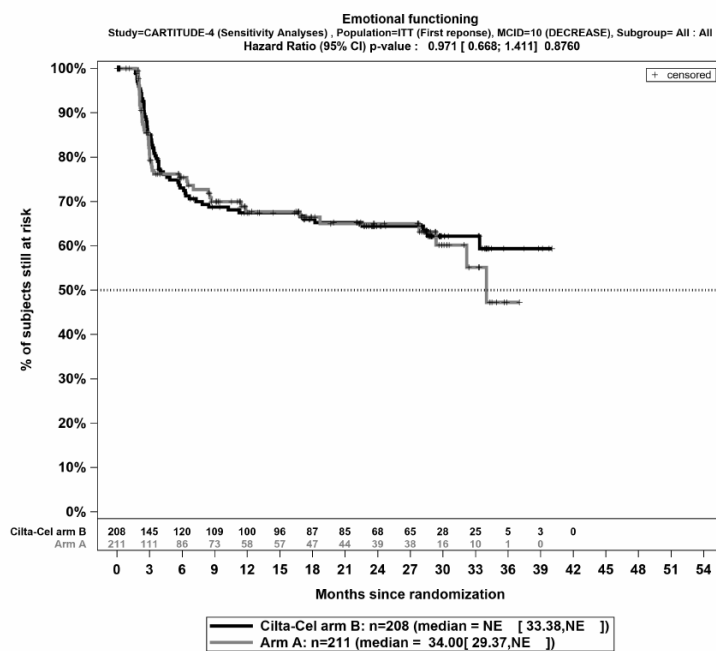


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Endpunkts emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE 4, Datenschnitt vom 01.05.2024

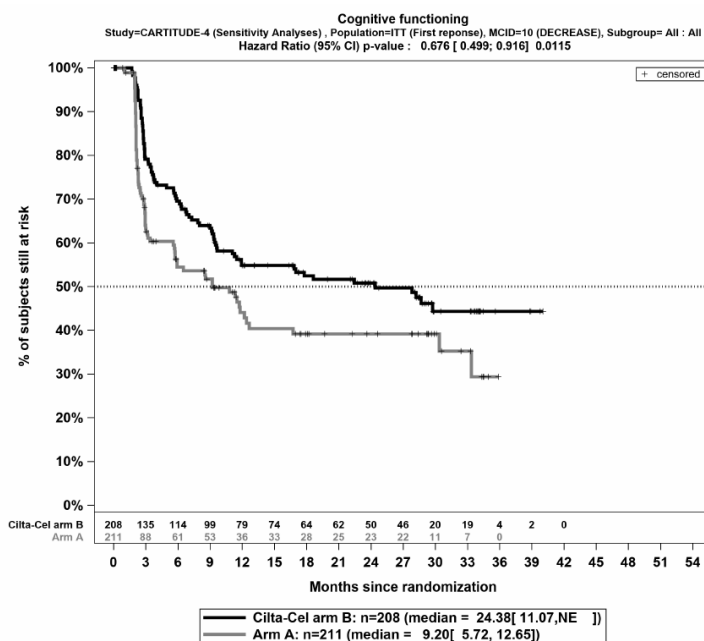


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Endpunkts kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024

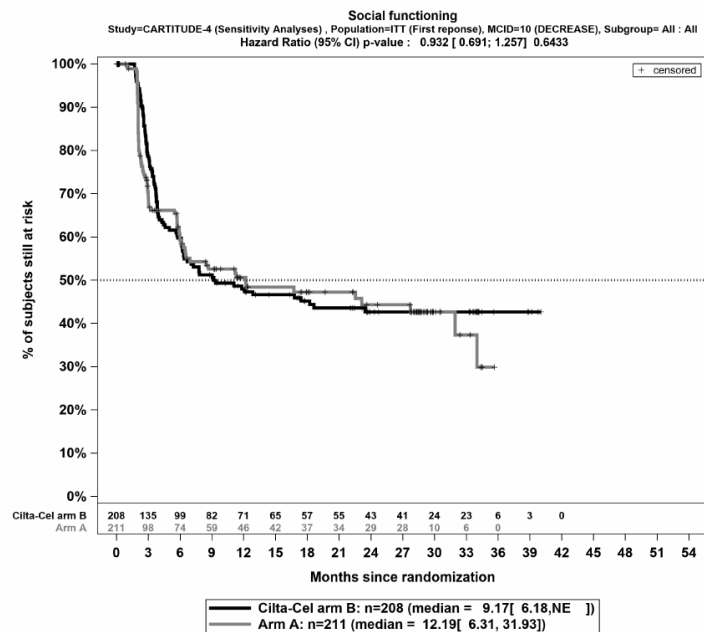


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Endpunkts soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024

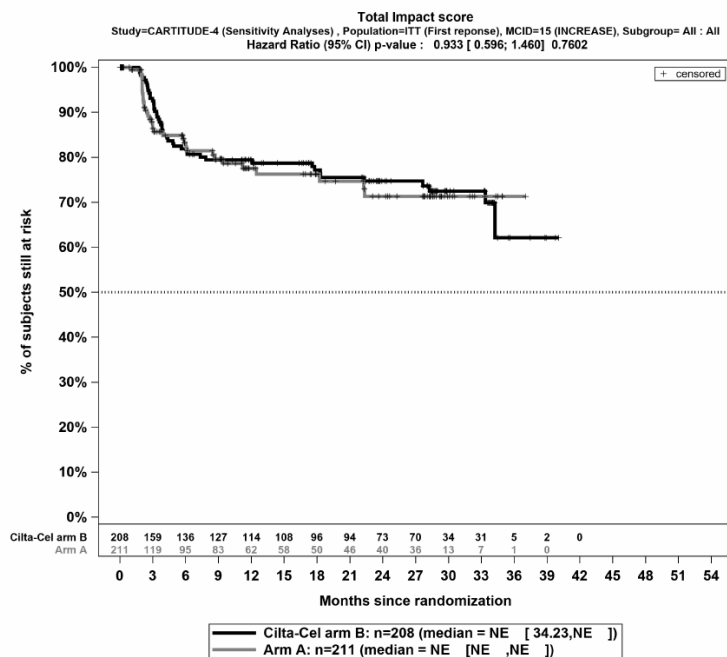


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Endpunkts MySIm-Q (Total Impact Score; Responseschwelle 15 Punkte), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024

D.2 Sensitivitätsanalyse 2 (stetige Analyse mittels MMRM)

Tabelle 11: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ciltacabtagene Autoleucel			Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd			Ciltacabtagene Autoleucel vs. patienten- individuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	
CARTITUDE-4							
Morbidität							
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 ^c)							
Fatigue	184	37,3 (26,2)	-7,1 (2,1)	176	35,9 (24,3)	-2,7 (2,0)	-4,36 [-7,41; -1,30]; 0,005 SMD [95 %-KI] -0,29 [-0,50; -0,09] ^d
Übelkeit und Erbrechen	182	6,3 (13,6)	-1,2 (1,0)	178	4,1 (9,8)	-0,9 (1,0)	-0,35 [-1,86; 1,16]; 0,651
Schmerzen	185	37,2 (29,9)	-9,4 (2,0)	178	30,7 (27,8)	-6,6 (2,0)	-2,83 [-6,16; 0,50]; 0,096
Dyspnoe	185	19,0 (22,5)	-3,0 (2,1)	177	19,0 (21,8)	5,7 (2,1)	-8,71 [-12,2; -5,24]; < 0,001 SMD [95 %-KI] -0,51 [-0,72; -0,31] ^d
Schlaflosigkeit	184	31,1 (32,0)	-5,3 (2,4)	177	28,8 (28,0)	0,0 (2,4)	-5,36 [-9,14; -1,58]; 0,006 SMD [95 %-KI] -0,29 [-0,50; -0,08] ^d
Appetitverlust	182	14,9 (25,6)	-0,1 (1,8)	178	12,5 (21,8)	-1,7 (1,8)	1,64 [-1,14; 4,41]; 0,248
Verstopfung	182	14,5 (25,1)	-3,6 (2,1)	178	13,8 (22,5)	5,6 (2,1)	-9,21 [-12,8; -5,65]; < 0,001 SMD [95 %-KI] -0,53 [-0,74; -0,32] ^d
Diarrhö	184	18,6 (26,9)	-3,0 (2,1)	177	17,5 (24,0)	-4,9 (2,1)	1,88 [-1,34; 5,10]; 0,251

Tabelle 11: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ciltacabtagene Autoleucel			Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd			Ciltacabtagene Autoleucel vs. patienten- individuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	
Symptomatik (PGIS ^e)	185	3,2 (0,9)	–0,9 (0,1)	178	3,1 (0,9)	–0,5 (0,1)	–0,44 [–0,57; –0,31]; < 0,001 SMD [95 %-KI] –0,68 [–0,89; –0,47] ^d
Symptomatik (MySIm-Q Total Symptom Score ^c)	185	1,1 (0,69)	–0,2 (0,1)	174	1,0 (0,6)	0,0 (0,1)	–0,18 [–0,26; –0,10]; < 0,001 SMD [95 %-KI] –0,47 [–0,68; –0,26] ^d
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS ^f)	185	65,3 (19,9)	6,1 (1,5)	173	67,4 (20,2)	2,8 (1,5)	3,31 [0,70; 5,92]; 0,013 SMD [95 %-KI] 0,26 [0,05; 0,47] ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 ^g							
globaler Gesundheits- status	185	60,7 (22,4)	6,1 (1,6)	178	62,3 (21,6)	0,7 (1,6)	5,39 [3,58; 7,21]; < 0,001 SMD [95 %-KI] 0,61 [0,40; 0,82] ^d
körperliche Funktion	185	74,2 (23,2)	3,5 (1,4)	177	79,7 (19,4)	–0,3 (1,4)	3,82 [1,37; 6,28]; 0,002 SMD [95 %-KI] 0,32 [0,11; 0,53] ^d
Rollenfunktion	185	66,4 (30,1)	5,6 (2,1)	178	70,6 (26,2)	0,7 (2,1)	4,89 [1,35; 8,43]; 0,007 SMD [95 %-KI] 0,28 [0,08; 0,49] ^d
emotionale Funktion	185	74,6 (20,2)	7,4 (1,6)	178	74,7 (20,6)	2,1 (1,6)	5,31 [2,58; 8,04]; < 0,001 SMD [95 %-KI] 0,40 [0,19; 0,61] ^d

Tabelle 11: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ciltacabtagene Autoleucel			Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd			Ciltacabtagene Autoleucel vs. patienten- individuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
kognitive Funktion	185	83,4 (19,9)	3,7 (1,6)	178	83,6 (18,7)	-2,8 (1,6)	6,50 [4,70; 8,31]; < 0,001 SMD [95 %-KI] 0,74 [0,53; 0,95] ^d
soziale Funktion	184	72,1 (28,1)	4,0 (2,3)	178	72,9 (24,0)	4,7 (2,3)	-0,74 [-4,17; 2,69]; 0,673
MySIm-Q Total Impact Score ^c	185	1,3 (0,9)	-0,3 (0,1)	174	1,2 (0,8)	-0,1 (0,1)	-0,17 [-0,28; -0,05]; 0,004 SMD [95 %-KI] -0,30 [-0,51; -0,09] ^d
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. MW und SE (pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich) aus MMRM. Effekt stellt den Unterschied in den über den Studienverlauf gemittelten Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen dar. c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik / Lebensqualität; negative Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). d. eigene Berechnung, basierend auf MD und KI aus der MMRM-Auswertung e. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; ein negativer Effekt bedeutet einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich von „normal, überhaupt nicht krank“ bis „schwer krank“; die Skala wurde vom pU in Modul 4 A für die Analysen in Zahlenwerte von 1 [„normal, überhaupt nicht krank“] bis 5 [„schwer krank“] umgewandelt [4]). f. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). g. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MySIm-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; N: Anzahl Patientinnen und Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Verlaufswert; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala							