

Ciltacabtagene Autoleucel (multiples Myelom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-116

Version: 1.0

Stand: 26.02.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1942

DOI: 10.60584/A24-116

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ciltacabtagene Autoleucel (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.11.2024

Interne Projektnummer

A24-116

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-116>

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); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-116>.

Schlagwörter

Ciltacabtagene Autoleucel, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT04181827

Keywords

Ciltacabtagene Autoleucel, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT04181827

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Hans Josef van Lier.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und Plasmozytom / Multiples Myelom NRW für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie Plasmozytom / Multiples Myelom NRW waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Can Ünal
- Simone Heß
- Kirsten Janke
- Philip Kranz
- Sabine Ostlender
- Anke Schulz
- Felix Schwarz
- Kathrin Wohlföhner

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Ciltacabtagene Autoleucel ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ciltacabtagene Autoleucel gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.11.2024 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und war in seiner Erstzulassung für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zugelassen, die zuvor mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter 1 Immunmodulator, 1 Proteasominhibitor sowie 1 Anti-Cluster-of-Differentiation(CD)38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Der Beschluss des G-BA zum Verfahren der Nutzenbewertung zum Anwendungsgebiet der Erstzulassung von Ciltacabtagene Autoleucel wurde aufgrund der zu erwartenden neuen Daten aus der Studie CARTITUDE-4 bis zum 01.07.2026 befristet [1,2]. Innerhalb dieser Frist wurde das Anwendungsgebiet von Ciltacabtagene Autoleucel auf Patientinnen und Patienten erweitert und angepasst, die zuvor 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. Somit ist das vorherige Anwendungsgebiet vom neuen Anwendungsgebiet umfasst. Zudem überstieg der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zwischenzeitlich einen Betrag von 30 Millionen € in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten. Nach befristeter Aussetzung des Verfahrens [3,4] hatte der pU innerhalb von 8 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, welches das gesamte Anwendungsgebiet umfasst und die Grundlage für die vorliegende Bewertung darstellt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen,

Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [5]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem

Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.8
I 2 Fragestellung.....	I.20
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.23
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.23
I 3.2 Studiencharakteristika	I.24
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.51
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.51
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.60
I 4.3 Ergebnisse	I.61
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.65
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.67
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.67
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.69
I 6 Literatur	I.74
I Anhang A Suchstrategien.....	I.77
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.78
I Anhang B.1 Mortalität.....	I.78
I Anhang B.2 Nebenwirkungen	I.79
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.80
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.89

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ciltacabtagene Autoleucel	I.9
Tabelle 3: Ciltacabtagene Autoleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.17
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ciltacabtagene Autoleucel	I.20
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie	I.23
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd	I.25
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd	I.27
Tabelle 8: Angaben zur Vorbehandlung im Kontrollarm nach verabreichter Therapieoption im Rahmen der Studie CARTITUDE-4.....	I.33
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd	I.37
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd	I.40
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd	I.44
Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd	I.46
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd	I.49
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd	I.52
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd	I.60
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd.....	I.62
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie	I.67

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ciltacabtagene Autoleucl im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie	I.69
Tabelle 19: Ciltacabtagene Autoleucl – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.71
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucl vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd.....	I.81
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucl vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd.....	I.84
Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE \geq 3) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucl vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd	I.85
Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucl vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd	I.86

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung der geplanten und hochgerechneten Erhebungszeitpunkte für die patientenberichteten Endpunkte in der Studie CARTITUDE-4.....	I.53
Abbildung 2: Darstellung der für die Auswertungen des pU berücksichtigten Beobachtungszeiträume bzw. Ereignisse in den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen aus der Studie CARTITUDE-4.....	I.57
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024.....	I.78
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024	I.79
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024	I.79

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
CTCAE	Common Terminology Criteria for adverse Events
DKd	Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
DPd	Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EPd	Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IsaKd	Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
ISS	International Staging System
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MySIm-Q	Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire
PFS	progressionsfreies Überleben
PGIS	Patient's global Impression of Severity
PRO-CTCAE	Patient-reported Outcomes Version of the common Terminology Criteria for adverse Events
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
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)

Abkürzung	Bedeutung
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ciltacabtagene Autoleucl gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.11.2024 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und war in seiner Erstzulassung für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zugelassen, die zuvor mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter 1 Immunmodulator, 1 Proteasominhibitor sowie 1 Anti-Cluster-of-Differentiation(CD)38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Der Beschluss des G-BA zum Verfahren der Nutzenbewertung zum Anwendungsgebiet der Erstzulassung von Ciltacabtagene Autoleucl wurde befristet. Innerhalb dieser Frist wurde das Anwendungsgebiet von Ciltacabtagene Autoleucl auf Patientinnen und Patienten erweitert und angepasst, die zuvor 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. Somit ist das vorherige Anwendungsgebiet vom neuen Anwendungsgebiet umfasst. Zudem überstieg der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zwischenzeitlich einen Betrag von 30 Millionen € in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten. Nach befristeter Aussetzung des Verfahrens hatte der pU nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, welches das gesamte Anwendungsgebiet umfasst und die Grundlage für die vorliegende Bewertung darstellt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ciltacabtagene Autoleucl im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen 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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ciltacabtagene Autoleucl (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>Erwachsene mit rezidiertem 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</p>	<p>eine patientenindividuelle Therapie^{b, c} unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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} <p>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}</p>

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ciltacabtagene Autoleucl (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.).</p> <p>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.</p> <p>d. nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten, die auf einen CD38-Antikörper refraktär sind</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten, die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben</p> <p>g. nur für mindestens doppelt-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>h. nur für mindestens dreifach-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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“, des „Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom (QS-B SZT MM)“ bzw. des § 137c SGB V.</p> <p>l. Gemäß G-BA sollte die Nicht-Eignung einer Triplett- bzw. Duplett-Therapie anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet werden.</p> <p>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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; CD: Cluster of Differentiation; CR: komplettes Ansprechen; PR: partielles Ansprechen; SGB: Sozialgesetzbuch; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen</p>	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Dossiereinreichung am 07.01.2025 entsprechend Tabelle 2 angepasst. Der pU zieht zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in seinem Dossier die zweckmäßige Vergleichstherapie aus dem Verfahren zu Idecabtagen vicleucl heran. Die daraus resultierende Festlegung der Vergleichstherapie durch den pU entspricht weitgehend der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vom 07.01.2025. Abweichend von dieser benennt der pU allerdings eine Hochdosistherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation sowie eine Hochdosistherapie gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation nicht als Therapieoptionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie. Diese Abweichung bleibt für die Nutzenbewertung jedoch ohne Konsequenz, da sie keine Auswirkung auf die Vollständigkeit des Studienpools hat. Die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie CARTITUDE-4 eingeschlossen.

Studiendesign

Die Studie CARTITUDE-4 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Ciltacabtagene Autoleucl gegenüber einer Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd) oder Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd). In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom mit 1 bis 3 vorangegangenen Therapien und einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten im Rahmen ihrer vorangegangenen Therapien mit einem Immunmodulator und einem Proteasominhibitor behandelt worden sein und eine refraktäre Erkrankung gegenüber Lenalidomid aufweisen. Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten während oder innerhalb von 6 Monaten nach ihrer letzten Therapie eine Krankheitsprogression gemäß International-Myeloma-Working-Group(IMWG)-Kriterien erlitten haben.

Insgesamt wurden 419 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Ciltacabtagene Autoleucl (N = 208) oder einer Vergleichstherapie unter Auswahl von DPd oder PVd (N = 211, davon DPd [n = 183] bzw. PVd [n = 28]) randomisiert.

Die Behandlung mit Ciltacabtagene Autoleucl entsprach weitestgehend den Vorgaben der Fachinformation. Innerhalb von 3 bis 6 Tagen nach Randomisierung wurde die Leukapherese

durchgeführt. Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erfolgte über 3 Tage, und sollte zwischen Tag 5 und 7 vor der Infusion von Ciltacabtagene Autoleucler begonnen werden. In der Zeit zwischen Leukaphrese und der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sollten alle Patientinnen und Patienten eine Brückentherapie zur Krankheitskontrolle erhalten. Diese bestand aus mindestens 1 Zyklus DPd oder Pvd. Im Gegensatz zum Vorgehen in der Studie CARTITUDE-4 ist gemäß Fachinformation von Ciltacabtagene Autoleucler eine Brückentherapie nach Einschätzung der Ärztin oder des Arztes in Betracht zu ziehen, um die Tumorlast zu verringern oder die Erkrankung zu stabilisieren, und somit nicht für alle Patientinnen und Patienten zwingend notwendig. Vor diesem Hintergrund ist unklar, ob eine Brückentherapie für alle Patientinnen und Patienten in der Studie CARTITUDE-4 angezeigt war. Im Kontrollarm musste die Behandlung mit DPd oder Pvd spätestens am Tag 7 nach der Randomisierung beginnen und erfolgte jeweils weitestgehend gemäß den entsprechenden Fachinformationen. Die Wahl der Brückentherapie im Interventionsarm bzw. der Vergleichstherapie im Kontrollarm erfolgte vor der Randomisierung nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Myelomtherapien.

Primärer Endpunkt der Studie CARTITUDE-4 war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie CARTITUDE-4

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von mehreren medikamentösen Therapieoptionen inklusive autologer oder allogener Stammzelltransplantation festgelegt. Die Wahl der Therapie soll gemäß G-BA unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die vorherigen Therapien und der Eignung einer Stammzelltransplantation erfolgen (siehe Tabelle 2). Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie werde zudem erwartet, dass den Prüferärztinnen und Prüferärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehe (Multi-Komparator-Studie).

In Modul 4 A des Dossiers legt der pU umfangreiche Angaben zur Vorbehandlung der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie Angaben zur Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm je nach im Rahmen der Studie gewählter Vergleichstherapie vor, um die Eignung der in der Studie eingesetzten Therapien für die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm nachzuweisen. Aus diesen Angaben lässt sich ableiten, dass die im Kontrollarm der Studie verabreichten Therapieoptionen auf Basis der Vortherapien (Wirkstoffe, Art und Dauer des Ansprechens) für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geeignet waren. Die Angaben geben allerdings nur zum Teil

Aufschluss darüber, mit welchen konkreten Wirkstoffkombinationen die Patientinnen und Patienten vorbehandelt waren und es bleibt unklar, inwiefern weitere gemäß S3-Leitlinie aufgeführte Faktoren (wie z. B. Komorbiditäten) bei der Wahl der Therapieoption berücksichtigt wurden. Auf Basis der vorliegenden Angaben lässt sich daher nicht hinreichend sicher ausschließen, dass möglicherweise auch andere durch den G-BA genannte Therapieoptionen, darunter insbesondere Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (DKd), Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (IsaKd) oder Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (EPd) ebenfalls geeignete Optionen für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten darstellen oder potenziell sogar besser geeignet gewesen wären. Darüber hinaus spiegelt die Studie CARTITUDE-4 mit 2 aus mehr als 15 möglichen Therapieoptionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie die Heterogenität der Therapielandschaft in der vorliegenden Indikation nicht wider.

In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass die 2 zur Verfügung stehenden Therapieoptionen im Vergleichsarm eine hinreichende patientenindividuelle Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichten. Es ist allerdings unklar, ob andere von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfassten Therapieoptionen ebenfalls geeignet bzw. sogar besser geeignet gewesen wären. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt. Auf Basis der Ergebnisse der Studie CARTITUDE-4 können zudem nur Aussagen zum Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucler für solche Patientinnen und Patienten getroffen werden, für die eine Therapie mit DPd oder PVd jeweils die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt. Des Weiteren sind auf Basis der Ergebnisse der Studie CARTITUDE-4 keine Aussagen für Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien möglich, da ausschließlich Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien in die Studie eingeschlossen wurden.

Einsatz von Brückentherapien in der Studie CARTITUDE-4

In der Studie CARTITUDE-4 erhielten wie zuvor beschrieben entgegen den Vorgaben der Fachinformation von Ciltacabtagene Autoleucler alle Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine Brückentherapie. Aus den im Dossier vorliegenden Informationen ist jedoch nicht ersichtlich, inwiefern für alle Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine Brückentherapie indiziert war. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie CARTITUDE-4 berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie CARTITUDE-4 sowie das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben werden als niedrig angesehen. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu schweren UEs wird als hoch angesehen. Dies liegt daran, dass die Gründe, die zu einem Beobachtungsabbruch führen, für das Auftreten

bzw. die Beobachtung von schweren UEs potenziell informativ sind. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu Abbruch wegen UEs wird aufgrund der subjektiven Entscheidung für einen Abbruch bei einem Studiendesign ohne Verblindung als hoch eingeschätzt.

Unabhängig vom Verzerrungspotenzial bestehen wie zuvor beschrieben Unsicherheiten, sodass nicht davon auszugehen ist, dass die in der Studie CARTITUDE-4 eingesetzten Vergleichstherapien eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellen. Des Weiteren ist unklar, ob eine Brückentherapie für alle Patientinnen und Patienten in der Studie CARTITUDE-4 angezeigt war. Daher bleibt für die Ergebnisse der Studie unklar, ob sich diese uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen, insbesondere da in der Versorgung deutlich mehr Therapieoptionen zur Verfügung stehen und weitere patientenindividuelle Faktoren in die Therapieentscheidung mit einfließen. Somit können unabhängig vom endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Aufgrund von grundlegenden Mängeln bzw. Unsicherheiten bei der Erhebung und Auswertung der patientenberichteten Endpunkte sowie der unerwünschten Ereignisse (UEs) in der Studie CARTITUDE-4 sind die Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (abgesehen von schweren UEs und Abbruch wegen UEs) für die vorliegende Bewertung nicht geeignet. Für die patientenberichteten Endpunkte ist dies maßgeblich darin begründet, dass bei der Erhebung relevante Abschnitte der CAR-T-Zell-Therapie nicht berücksichtigt werden und aus diesem Grund kein fairer Vergleich der Therapiekonzepte in den beiden Behandlungsarmen möglich ist. Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ist dies maßgeblich dadurch bedingt, dass im Rahmen der Nachbeobachtung zum Teil eine selektive Erhebung bestimmter Ereignisse je Patientin oder Patient erfolgte und diese Phasen in den Auswertungen berücksichtigt wurden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ciltacabtagene Autoleucler. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucler im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd.

Morbidität

Symptomatik (erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30] bzw. Patient global Impression of Severity [PGIS]), Gesundheitszustand (erhoben mittels visueller Analog Skala [VAS] des EQ-5D)

Für die Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 bzw. PGIS) und den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucl im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucl im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ciltacabtagene Autoleucl im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere UEs und Abbruch wegen 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 Autoleucl im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Patient-reported Outcomes Version of the common Terminology Criteria for adverse Events (PRO-CTCAE)

Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ciltacabtagene Autoleucl im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Zytokin-Freisetzungssyndrom, schwere neurologische Toxizität, infusionsbedingte Reaktionen, schwere Infektionen und sekundäre Malignome

Für die Endpunkte Zytokin-Freisetzungssyndrom, schwere neurologische Toxizität, infusionsbedingte Reaktionen, schwere Infektionen und sekundäre Malignome liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. 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.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigt sich für das Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Die vorliegenden Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung zum überwiegenden Teil nicht geeignet. Ausgenommen hiervon sind lediglich die Auswertungen zu den Endpunkten schwere UEs und Abbruch wegen UEs. Es werden jedoch keine Nachteile in einem Ausmaß erwartet, welche den positiven Effekt beim Gesamtüberleben vollständig infrage stellen. Jedoch lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens aufgrund der fehlenden Daten zu weiteren Endpunkten nicht quantifizieren.

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 Proteasom 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 nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 Proteasom 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, liegen aus der Studie CARTITUDE-4 keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Ciltacabtagene Autoleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucel

gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien, für die DPd oder PVd keine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt, und für Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ciltacabtagene Autoleucl.

Tabelle 3: Ciltacabtagene Autoleucl – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Erwachsene 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</p>	<p>eine patientenindividuelle Therapie^{b, c} unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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} <p>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}</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien, für die DPd oder PVd eine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren 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 3: Ciltacabtagene Autoleucl – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.).</p> <p>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.</p> <p>d. nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten, die auf einen CD38-Antikörper refraktär sind</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten, die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben</p> <p>g. nur für mindestens doppelt-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>h. nur für mindestens dreifach-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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“, des „Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom (QS-B SZT MM)“ bzw. des § 137c SGB V.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>		

Tabelle 3: Ciltacabtagene Autoleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige 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		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2023 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucel für Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 Vortherapien gemäß Erstzulassung festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ciltacabtagene Autoleucl 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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ciltacabtagene Autoleucl (mehrsseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene 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	eine patientenindividuelle Therapie ^{b, c} unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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}

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ciltacabtagene Autoleucler (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.).</p> <p>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.</p> <p>d. nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten, die auf einen CD38-Antikörper refraktär sind</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten, die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben</p> <p>g. nur für mindestens doppelt-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>h. nur für mindestens dreifach-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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“ [6], des „Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom (QS-B SZT MM)“ [7] bzw. des § 137c SGB V.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; CD: Cluster of Differentiation; CR: komplettes Ansprechen; PR: partielles Ansprechen; SGB: Sozialgesetzbuch; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen</p>	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Dossiereinreichung am 07.01.2025 entsprechend Tabelle 4 angepasst. Der pU zieht zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in seinem Dossier die zweckmäßige Vergleichstherapie aus dem Verfahren zu Idecabtagen vicleucel [8] heran. Die daraus resultierende Festlegung der Vergleichstherapie durch den pU entspricht weitgehend der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vom 07.01.2025. Abweichend von dieser benennt der pU allerdings eine Hochdosistherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation sowie eine Hochdosistherapie gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation nicht als Therapieoptionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie. Diese Abweichung bleibt für die Nutzenbewertung jedoch ohne Konsequenz, da sie keine Auswirkung auf die Vollständigkeit des Studienpools hat. Die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ciltacabtagene Autoleucel (Stand zum 23.10.2024)
- bibliografische Recherche zu Ciltacabtagene Autoleucel (letzte Suche am 02.09.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ciltacabtagene Autoleucel (letzte Suche am 07.11.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ciltacabtagene Autoleucel (letzte Suche am 11.10.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Ciltacabtagene Autoleucel (letzte Suche am 12.12.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
Studie 68284528MMY3002 (CARTITUDE-4 ^d)	ja	ja	nein	ja [9-12]	ja [13-15]	ja [1,16,17]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
 c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.

DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst die RCT CARTITUDE-4. Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucl vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CARTITUDE-4	RCT, offen, parallel	<p>Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom mit</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1–3 Vortherapien^b, einschließlich 1 Immunmodulator und 1 Proteasominhibitor ▪ refraktärer Erkrankung^c gegenüber Lenalidomid gemäß IMWG-Kriterien ▪ Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Therapie^d ▪ ECOG-PS ≤ 1 	<p>Ciltacabtagene Autoleucl (N = 208)</p> <p>Vergleichstherapie nach Ermessen der Prüferin / des Prüfartzes^e (N = 211)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (DPd, n = 183) ▪ Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason (PVd, n = 28) 	<p>Screening: ≤ 28 Tage vor Randomisierung</p> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciltacabtagene Autoleucl: einmalige Infusion; zuvor Leukapherese gefolgt von Brückentherapie^e und Lymphozytendepletion ▪ Vergleichstherapien: bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einverständniserklärung <p>Beobachtung^f: endpunktspezifisch, maximal bis zum Rückzug der Einverständniserklärung oder Ende der Studie^g</p>	<p>81 Studienzentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Niederlande, Polen, Schweden, Spanien, Südkorea, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>06/2020–laufend</p> <p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 01.11.2022^h ▪ 17.04.2023ⁱ ▪ 13.12.2023^j ▪ 01.05.2024^k 	<p>primär: PFS</p> <p>sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucl vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder Pvd (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Induktionstherapie mit oder ohne einer darauffolgenden Stammzelltransplantation, Konsolidierung und Erhaltungstherapie wurde als 1 Vortherapie gewertet.</p> <p>c. Eine refraktäre Erkrankung war definiert als Nichterreichen eines minimalen Ansprechens oder Progression während oder innerhalb von 60 Tagen nach Abschluss der Lenalidomid-Therapie; bei Patientinnen und Patienten mit mehr als 1 Vortherapie konnte die Refraktärität auch in einer früheren als der letzten Therapielinie aufgetreten sein.</p> <p>d. Bei Patientinnen und Patienten mit nur 1 Vortherapie musste die Krankheitsprogression innerhalb von 36 Monaten nach einer Stammzelltransplantation ansonsten innerhalb von 42 Monaten nach Beginn der Erstlinientherapie erfolgt sein.</p> <p>e. unter Berücksichtigung der vorausgegangenen Therapieregime der Patientinnen und Patienten</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 9 beschrieben.</p> <p>g. gemäß Studienplanung nach Eintreten von etwa 250 Todesereignissen</p> <p>h. präspezifizierte 1. Interimsanalyse für PFS und Gesamtüberleben, geplant nach ca. 188 PFS-Ereignissen (etwa 75 % der erwarteten PFS-Ereignisse)</p> <p>i. Auswertung, die im Rahmen des 120-Tage-Sicherheitsupdates für die FDA erstellt wurde</p> <p>j. im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens von der EMA geforderter Datenschnitt zum Gesamtüberleben</p> <p>k. finale präspezifizierte Analyse für das PFS und präspezifizierte 2. Interimsanalyse für das Gesamtüberleben, nach etwa 250 PFS-Ereignissen; Eine weitere 3. präspezifizierte Interimsanalyse für das Gesamtüberleben ist bei etwa 200 Todesereignissen und die finale Analyse bei etwa 250 Todesereignissen vorgesehen.</p> <p>DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; IMWG: International Myeloma Working Group; n: Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; Pvd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVD (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich ^a
CARTITUDE-4	<p>Ciltacabtagene Autoleucel: einmalige i. v. Gabe $0,5-1 \times 10^6$ CAR-positiver lebensfähiger T-Zellen/kg^b</p> <p><u>erforderliche Vorbereitungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leukapherese (3–6 Tage nach Randomisierung) zur Gewinnung von PBMCs für die Herstellung von Ciltacabtagene Autoleucel ▪ Brückentherapie^a zur Krankheitskontrolle zwischen Leukapherese und vor Beginn der Lymphozytendepletion (Beginn ≤ 7 Tage nach Randomisierung) <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 1 Zyklus^c bestehend aus den Kombinationen DPd oder PVD verabreicht wie im Kontrollarm ▪ Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Beginn 5–7 Tage vor Gabe von Ciltacabtagene Autoleucel)^d: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Fludarabin i. v. 30 mg/m^2 KOF/Tag für 3 Tage ▫ Cyclophosphamid i. v. 300 mg/m^2 KOF/Tag für 3 Tage ▪ Prämedikation vor Infusion von Ciltacabtagene Autoleucel: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Paracetamol $650-1000 \text{ mg}$ oral oder i. v. ▫ Diphenhydramin 50 mg oral oder i. v. (oder äquivalent) 	<p>DPd (Zykluslänge 28 Tage):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab 1800 mg s. c. <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zyklen 1–2 an den Tagen 1, 8, 15, 22 ▫ Zyklen 3–6 an den Tagen 1 und 15 ▫ ab Zyklus 7 an Tag 1 ▪ Pomalidomid 4 mg oral an den Tagen 1–21 ▪ Dexamethason 40 mg (bzw. 20 mg falls > 75 Jahre oder ≤ 75 Jahre und $\text{BMI} < 18,5 \text{ kg/m}^2$) oral oder i. v. an den Tagen 1, 8, 15 und 22^e ▪ Prämedikation vor Infusion von Daratumumab: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Paracetamol $650-1000 \text{ mg}$ oral oder i. v. ▫ Diphenhydramin $25-50 \text{ mg}$ oral oder i. v. (oder äquivalent) ▫ Leukotrien-Inhibitor 10 mg oral (optional an Tag 1 Zyklus 1) <p>oder</p> <p>PVD (Zykluslänge 21 Tage):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pomalidomid 4 mg oral an den Tagen 1–14 ▪ Bortezomib $1,3 \text{ mg/m}^2$ KOF s. c. <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zyklen 1–8 an den Tagen 1, 4, 8 und 11 ▫ ab Zyklus 9 an den Tagen 1 und 8 ▪ Dexamethason 20 mg (bzw. 10 mg falls > 75 Jahre) oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zyklen 1–8 an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 ▫ ab Zyklus 9 an den Tagen 1, 2, 8 und 9
	<p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Fludarabin: 24 mg/m^2 KOF/Tag bei einer eGFR von $30-70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen gemäß jeweiligen länderspezifischen Fachinformationen und nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes ▪ Bei Unterbrechung oder permanentem Abbruch einer Komponente der Studienmedikation kann die Behandlung mit den restlichen Komponenten fortgesetzt werden.
	<p>erforderliche Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1–3 Therapielinien einschließlich 1 Immunmodulator und 1 Proteasominhibitor 	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich ^a
CARTITUDE-4	<p>nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapien mit BCMA als Zielstruktur ▪ jegliche CAR-T-Zelltherapie ▪ Kortikosteroide mit einer kumulativen Dosis von ≥ 70 mg Prednison innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung ▪ monoklonale Antikörper innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung ▪ gezielte Therapie, epigenetische oder experimentelle Therapie innerhalb von 14 Tagen oder mindestens 5 Halbwertszeiten vor der Randomisierung, je nachdem was kürzer ist ▪ zytotoxische Therapie, Proteasominhibitoren oder Strahlentherapie^f innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung ▪ Immunmodulatoren innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung ▪ autologe Stammzelltransplantation innerhalb von 12 Wochen sowie allogene Stammzelltransplantation innerhalb von 6 Monaten vor der Apherese <hr/> <p>erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ supportive Standardtherapien (z. B. Antiemetika, Antidiarrhoika sowie weitere Therapien zur Behandlung von Symptomen / Anzeichen der Erkrankung) und Therapien zur Behandlung von CAR-T-Zelltherapie spezifischer Toxizität (z. B. Zytokin-Freisetzungssyndrom) ▪ Bisphosphonate ▪ Antibiotika (oral oder i. v.) oder andere Antiinfektiva zur Behandlung von Infektionen ▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren sowie Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen <hr/> <p>nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Chemotherapien, Antikrebs-Immuntherapien oder experimentelle Therapien ▪ andere Immunsuppressiva ▪ orthopädische Operationen oder Strahlentherapie^g ▪ für Patientinnen und Patienten, die mit Ciltacabtagene Autoleucel behandelt werden <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kortikosteroide zwischen Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und Tag 112 nach Infusion von Ciltacabtagene Autoleucel außer für die Behandlung von Zytokin-Freisetzungssyndrom und schwerer Neurotoxizität ▫ RANK-Ligand-Inhibitoren (z. B. Denosumab) ▫ pegylierte Myeloid-Wachstumsfaktoren (z. B. Pegfilgrastim) innerhalb von 112 Tagen nach Infusion von Ciltacabtagene Autoleucel 	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucl vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder Pvd (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich ^a
	<p>a. nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes unter Berücksichtigung der vorausgegangenen Therapieregime der Patientinnen und Patienten</p> <p>b. Die Zieldosis betrug $0,75 \times 10^6$ pro kg Körpergewicht und die maximale Dosis 1×10^8 CAR-positiver lebensfähiger T-Zellen.</p> <p>c. Je nach klinischem Zustand der Patientin oder des Patienten und der Verfügbarkeit von Ciltacabtagene Autoleucl konnten mehrere Zyklen einer Brückentherapie verabreicht werden. Nach Zyklus 1 können die Zyklen innerhalb der Brückentherapie auch vorzeitig abgebrochen werden, um eine adäquate Auswaschphase vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion zu gewährleisten.</p> <p>d. Vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion mussten folgende Auswaschphasen für die Brückentherapie eingehalten werden: Daratumumab 21 Tage, Bortezomib 14 Tage, Pomalidomid und Dexamethason 7 Tage</p> <p>e. Die Gesamtdosis konnte ab Zyklus 1 (bei Patientinnen und Patienten < 75 Jahre) bzw. ab Zyklus 2 (bei Patientinnen und Patienten > 75 Jahre oder ≤ 75 Jahre und $BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$) auf 2 aufeinanderfolgende Tage aufgeteilt werden. An den Tagen der Daratumumab-Infusion musste die Gabe von Dexamethason als Prophylaxe 1 bis 3 Stunden vor der Gabe von Daratumumab erfolgen, bei Aufteilung auf 2 Tage, wurde die 2. Hälfte am Tag nach der Daratumumab-Gabe verabreicht.</p> <p>f. erlaubt war eine palliative Bestrahlung von weniger als 5 % des Knochenmarks (außer von messbaren extramedullären Plasmozytomen)</p> <p>g. waren nur erlaubt in Abwesenheit einer Krankheitsprogression und nach Absprache mit dem Sponsor; notfallmäßige Interventionen waren auch ohne Absprache mit dem Sponsor möglich</p> <p>BCMA: B-Zell-Reifungsantigen; BMI: Body-Mass-Index; CAR: chimärer Antigenrezeptor; CTCAE: Common Terminology Criteria for adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; PBMC: periphere mononukleäre Blutzellen; Pvd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RANK: Receptor Activator of NF-κB; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan</p>	

Studiendesign

Die Studie CARTITUDE-4 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Ciltacabtagene Autoleucl gegenüber einer Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd) oder Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Pvd). In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom mit 1 bis 3 vorangegangenen Therapien und einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 eingeschlossen. Dabei wurde eine Induktionstherapie mit oder ohne einer darauffolgenden Stammzelltransplantation, Konsolidierung und Erhaltungstherapie als 1 Vortherapie betrachtet. Die Patientinnen und Patienten mussten im Rahmen ihrer vorangegangenen Therapien mit einem Immunmodulator und einem Proteasominhibitor behandelt worden sein und eine refraktäre Erkrankung gegenüber Lenalidomid aufweisen. Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten während oder innerhalb von 6 Monaten nach ihrer letzten

Therapie eine Krankheitsprogression gemäß International-Myeloma-Working-Group(IMWG)-Kriterien erlitten haben.

Insgesamt wurden 419 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Ciltacabtagene Autoleucel (N = 208) oder einer Vergleichstherapie unter Auswahl von DPd oder PVd (N = 211, davon DPd [n = 183] bzw. PVd [n = 28]) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Therapiewahl (DPd vs. PVd), nach International-Staging-System(ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und nach Anzahl vorangegangener Myelomtherapien (1 vs. 2 oder 3).

Die Behandlung mit Ciltacabtagene Autoleucel entsprach weitestgehend den Vorgaben der Fachinformation [18]. Innerhalb von 3 bis 6 Tagen nach Randomisierung wurde die Leukapherese durchgeführt. Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erfolgte über 3 Tage, und sollte zwischen Tag 5 und 7 vor der Infusion von Ciltacabtagene Autoleucel begonnen werden. In der Studie CARTITUDE-4 erhielten die Patientinnen und Patienten einmalig $0,5$ bis 1×10^6 lebensfähige chimärer-Antigenrezeptor(CAR)-positive T-Zellen pro kg Körpergewicht.

In der Zeit zwischen Leukapherese und der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sollten alle Patientinnen und Patienten eine Brückentherapie zur Krankheitskontrolle erhalten, die spätestens am Tag 7 nach der Randomisierung beginnen sollte. Die Brückentherapie bestand aus mindestens 1 Zyklus DPd oder PVd. Die Wahl der Wirkstoffkombination erfolgte vor der Randomisierung unter Berücksichtigung der vorangegangenen Myelomtherapien und entsprach somit auch der Therapie, die die Patientinnen und Patienten im Falle einer Zuteilung zum Kontrollarm erhalten hätten. Zwischen der Brückentherapie und dem Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion mussten Auswaschzeiten je nach eingesetztem Wirkstoff eingehalten werden. Diese betragen mindestens 21 Tage für Daratumumab, 14 Tage für Bortezomib und 7 Tage für Pomalidomid oder Dexamethason. Patientinnen und Patienten, die während der Brückentherapie eine Krankheitsprogression erlitten, konnten weiterhin im Rahmen der Studie Ciltacabtagene Autoleucel erhalten. Dies wurde gemäß Studienplanung jedoch als Folgetherapie gewertet. Für die vorliegende Bewertung wird hingegen davon ausgegangen, dass im Interventionsarm die Behandlung mit Ciltacabtagene Autoleucel auch im Falle einer Krankheitsprogression unter der Brückentherapie im Rahmen der aktuellen Therapielinie erfolgt und somit keine Folgetherapie darstellt.

Im Gegensatz zum Vorgehen in der Studie CARTITUDE-4 ist gemäß Fachinformation von Ciltacabtagene Autoleucel [18] eine Brückentherapie nach Einschätzung der Ärztin oder des Arztes in Betracht zu ziehen, um die Tumorlast zu verringern oder die Erkrankung zu stabilisieren, und somit nicht für alle Patientinnen und Patienten zwingend notwendig. Vor dem Hintergrund der Empfehlung der Fachinformation ist unklar, ob eine Brückentherapie für

alle Patientinnen und Patienten in der Studie CARTITUDE-4 angezeigt war (siehe dazu Einsatz von Brückentherapien in der Studie CARTITUDE-4).

Im Kontrollarm musste die Behandlung mit DPd oder PVd spätestens an Tag 7 nach der Randomisierung beginnen und erfolgte jeweils weitestgehend gemäß den entsprechenden Fachinformationen [19-23]. Die Wahl der Therapie erfolgte vor der Randomisierung nach Ermessen der Prüferin oder des Prüfers unter Berücksichtigung der vorangegangenen Myelomtherapien. Eine Möglichkeit Ciltacabtagene Autoleucler als Folgetherapie im Rahmen der Studie zu erhalten, bestand für Patientinnen und Patienten im Kontrollarm nicht.

Patientinnen und Patienten, die in der Studie CARTITUDE-4 Ciltacabtagene Autoleucler erhielten, werden nach Austritt aus der Studie in der Langzeit-Nachbeobachtungsstudie 68284528MMY4002 [24] für Gesamtüberleben und Nebenwirkungen weiterbeobachtet.

Primärer Endpunkt der Studie CARTITUDE-4 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie CARTITUDE-4

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die vorherigen Therapien und der Eignung einer Stammzelltransplantation festgelegt. Als mögliche Therapieoptionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kommen je nach Anzahl der vorangegangenen Therapien und der Refraktärität verschiedene Optionen infrage, darunter Dreifach- und Zweifachkombinationen aus den Wirkstoffklassen monoklonale Antikörper, Immunmodulatoren und Proteasominhibitoren jeweils kombiniert mit Dexamethason, Daratumumab als Monotherapie sowie klassische Chemotherapeutika als Kombinations- oder Monotherapien. Darüber hinaus kommen gemäß G-BA für Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie unter bestimmten Umständen auch eine Hochdosistherapie gefolgt von einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation als Therapieoptionen infrage (siehe Tabelle 4). In den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt der G-BA außerdem, dass für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet werde, dass den Prüferinnen und Prüfern eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehe, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermögliche (Multi-Komparator-Studie). Dabei sei die Auswahl und gegebenenfalls Einschränkung der Behandlungsoptionen zu begründen.

Gemäß der zum Zeitpunkt der vorliegenden Bewertung gültigen S3-Leitlinie „*Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz*“

(MGUS) oder Multiplem Myelom“ [25] hängt die Wahl der Rezidivtherapie neben den vorangegangenen Therapien von weiteren patientenindividuellen Faktoren, wie z. B. Refraktäritätsstatus, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Verträglichkeit sowie Dauer des Ansprechens in vorherigen Therapielinien ab. Daher werden meist alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert. Dennoch spricht die S3-Leitlinie für Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien einer Dreifachkombinationstherapie mit 2 verschiedenen Substanzen aus den Wirkstoffklassen monoklonaler Antikörper, Immunmodulator und Proteasominhibitor sowie einem Steroid unter Berücksichtigung der erhöhten Toxizität eine starke Empfehlung aus. Neben medikamentösen Therapien kommen gemäß S3-Leitlinie auch Stammzelltransplantationen als Therapieoptionen infrage. So sollte eine autologe Stammzelltransplantation allen transplantationsfähigen Patientinnen und Patienten angeboten werden, bei denen keine Transplantation im Rahmen der Erstlinientherapie durchgeführt wurde. Eine autologe Re-Transplantation kann hingegen erfolgen, wenn das progressionsfreie Überleben nach 1. Transplantation in der Regel mindestens 18 Monate andauerte. Patientinnen und Patienten mit frühem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation, kann zudem eine allogene Stammzelltransplantation angeboten werden.

In der Studie CARTITUDE-4 standen ausschließlich DPd oder PVd als Therapieoptionen im Kontrollarm zur Verfügung. Diese Therapieoptionen sind zwar von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfasst, allerdings stand in der Studie CARTITUDE-4 somit nur eine deutlich eingeschränkte Auswahl der von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Therapieoptionen zur Verfügung. Gemäß Studienprotokoll ist die Wahl der Therapieoption in der Studie CARTITUDE-4 unter Berücksichtigung der Vortherapien getroffen worden. In Modul 4 A des Dossiers legt der pU umfangreiche Angaben zur Vorbehandlung der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie Angaben zur Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm je nach im Rahmen der Studie gewählter Vergleichstherapie vor, um die Eignung der in der Studie eingesetzten Therapien für die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm nachzuweisen.

Für den Kontrollarm vorliegende Angaben zur Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten je nach im Rahmen der Studie gewählter Vergleichstherapie sind in der nachfolgenden Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Angaben zur Vorbehandlung im Kontrollarm nach verabreichter Therapieoption im Rahmen der Studie CARTITUDE-4

Studie Charakteristikum Kategorie	DPd N ^a = 183	PVd N ^a = 28
CARTITUDE-4		
Anzahl Vortherapien, n (%)		
1	67 (36,6)	1 (3,6)
2	74 (40,4)	13 (46,4)
3	42 (23,0)	14 (50,0)
Refraktär gegenüber, n (%)		
Immunmodulator	183 (100)	28 (100)
Proteasominhibitor	80 (43,7)	16 (57,1)
Anti-CD38	21 (11,5)	25 (89,3)
Vortherapie umfasst mindestens 1 Wirkstoff der Vergleichstherapie, n (%)		
nein	147 (80,3)	3 (10,7)
ja	36 (19,7)	25 (89,3)
Daratumumab	27 (14,8 ^b)	– ^c
Pomalidomid	8 (4,4 ^b)	0 (0)
Daratumumab und Pomalidomid	1 (0,5 ^b)	– ^c
Bortezomib	– ^c	24 (85,7 ^b)
Pomalidomid und Bortezomib	– ^c	1 (3,6 ^b)
Ansprechen ≥ PR, n (%)	25 (69,4 ^d)	25 (100 ^d)
mediane Dauer der Vortherapie, [Monate] ^{e, f}	11,9	11,0
<p>a. Prozentangaben sind, je nach Spalte, mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm, die DPd erhalten haben bzw. die PVd erhalten haben als Nenner berechnet. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. eigene Berechnung bezogen, je nach Spalte, auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm, die DPd erhalten haben bzw. die PVd erhalten haben</p> <p>c. Die Angaben bezüglich der Vortherapien erfolgen für Patientinnen und Patienten, die DPd im Kontrollarm erhalten haben, ausschließlich für Daratumumab und Pomalidomid bzw. für Patientinnen und Patienten, die PVd im Kontrollarm erhalten haben, ausschließlich für Pomalidomid und Bortezomib.</p> <p>d. Für die Prozentangaben wird als Nenner die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm herangezogen, die bereits Daratumumab und / oder Pomalidomid (n = 36) bzw. Pomalidomid und / oder Bortezomib (n = 25) in mindestens 1 Vortherapie erhalten haben.</p> <p>e. Sofern Patientinnen und Patienten in mehr als 1 Vortherapie einen der Wirkstoffe erhalten haben, wird die Vortherapie mit dem besten Ansprechen für die Auswertung herangezogen.</p> <p>f. Die mediane Dauer der Vortherapie wurde für Patientinnen und Patienten mit einem Ansprechen ≥ PR berechnet.</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PR: partielles Ansprechen; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</p>		

Im Kontrollarm der Studie CARTITUDE-4 erhielten 183 (87 %) der Patientinnen und Patienten DPd und 28 (13 %) PVd als Vergleichstherapie. In der Gruppe, die DPd als Vergleichstherapie erhielt, war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer refraktären Erkrankung gegenüber einem CD38-Antikörper mit etwa 11 % deutlich geringer als in der Gruppe, die PVd als Vergleichstherapie erhielt (etwa 89 %). Bereits 1 Vorbehandlung, die mindestens 1 der im Rahmen der Studie verabreichten Wirkstoffe umfasste, hatten in der Gruppe mit DPd ca. 20 % der Patientinnen und Patienten und in der Gruppe mit PVd ca. 89 %. Dabei waren nur vereinzelt Patientinnen und Patienten bereits mit der in der Studie eingesetzten Kombination aus Daratumumab und Pomalidomid bzw. Pomalidomid und Bortezomib vorbehandelt. Etwa 69 % der Patientinnen und Patienten in der DPd-Gruppe und alle Patientinnen und Patienten der PVd-Gruppe, die eine Vortherapie mit mindestens 1 Wirkstoff der jeweiligen Vergleichstherapie hatten, hatten mindestens ein partielles Ansprechen auf eine dieser Therapien mit einer medianen Ansprechdauer von etwa 12 Monaten.

Aus den vom pU vorgelegten Angaben lässt sich ableiten, dass die im Kontrollarm der Studie verabreichten Therapieoptionen auf Basis der Vortherapien (Wirkstoffe, Art und Dauer des Ansprechens) für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geeignet waren. Die Angaben geben allerdings nur zum Teil Aufschluss darüber, mit welchen konkreten Wirkstoffkombinationen die Patientinnen und Patienten vorbehandelt waren und es bleibt unklar, inwiefern weitere in der S3-Leitlinie aufgeführte Faktoren (wie z. B. Komorbiditäten) bei der Wahl der Therapieoption berücksichtigt wurden. Auf Basis der vorliegenden Angaben lässt sich daher nicht hinreichend sicher ausschließen, dass möglicherweise auch andere durch den G-BA genannte Therapieoptionen, darunter insbesondere Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (DKd), Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (IsaKd) oder Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (EPd) ebenfalls geeignete Optionen für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten darstellen oder potenziell sogar besser geeignet gewesen wären. Darüber hinaus spiegelt die Studie CARTITUDE-4 mit 2 aus mehr als 15 möglichen Therapieoptionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie die Heterogenität der Therapielandschaft in der vorliegenden Indikation nicht wider. Den behandelnden Ärztinnen und Ärzten standen mit nur 2 Therapieoptionen deutlich weniger Auswahlmöglichkeiten zur Verfügung als dies im deutschen Versorgungskontext der Fall wäre. Unabhängig von den bestehenden Unsicherheiten sind die 2 Therapieoptionen, die in der Studie CARTITUDE-4 zur Verfügung standen, von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfasst und stellen relevante Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Unter Berücksichtigung der vom pU in Modul 4 A des Dossiers aufgeführten Angaben zur Vorbehandlung und dem Ansprechen der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm wird davon ausgegangen, dass für den Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Studie CARTITUDE-4 eine hinreichende patientenindividuelle Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte.

Fazit zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass die 2 zur Verfügung stehenden Therapieoptionen im Vergleichsarm eine hinreichende patientenindividuelle Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichten. Es ist allerdings unklar, ob andere von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfassten Therapieoptionen ebenfalls geeignet bzw. sogar besser geeignet gewesen wären. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Auf Basis der Ergebnisse der Studie CARTITUDE-4 können zudem nur Aussagen zum Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucel für solche Patientinnen und Patienten getroffen werden, für die eine Therapie mit DPd oder PVd jeweils die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt. Des Weiteren sind auf Basis der Ergebnisse der Studie CARTITUDE-4 keine Aussagen für Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien möglich, da ausschließlich Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien in die Studie eingeschlossen wurden.

Einsatz von Brückentherapien in der Studie CARTITUDE-4

In der Studie CARTITUDE-4 erhielten alle Patientinnen und Patienten im Interventionsarm mindestens 1 Zyklus einer Brückentherapie mit DPd oder PVd. Die Auswahl von DPd bzw. PVd erfolgte dabei analog zur Auswahl der Therapie im Kontrollarm (siehe oben). Gemäß Fachinformation [18] von Ciltacabtagene Autoleucel ist eine Brückentherapie nach Ermessen der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes in Betracht zu ziehen, um die Tumorlast zu verringern oder die Erkrankung zu stabilisieren. Aus den im Dossier vorliegenden Informationen ist nicht ersichtlich, inwiefern für alle Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine Brückentherapie indiziert war und die Behandlung somit entsprechend der Fachinformation erfolgte. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie CARTITUDE-4 berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Eignung der Gesamtpopulation der Studie CARTITUDE-4 für die Nutzenbewertung

Der pU gibt in Modul 4 A des Dossiers an, dass in die Studie CARTITUDE-4 6 Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die eine Krankheitsprogression nach mehr als 60 Tagen nach der letzten Therapie aufwiesen und somit vom Anwendungsgebiet von Ciltacabtagene Autoleucel, das eine refraktäre Erkrankung voraussetzt, nicht umfasst sind. Der pU führt weiterhin aus, dass 3 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm PVd erhielten, aber keine gegen einen CD38-Antikörper refraktäre Erkrankung aufwiesen, obwohl diese Voraussetzung gemäß der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt sein muss, damit eine Behandlung mit PVd eine geeignete Therapieoption darstellt. Da diese Aspekte jeweils nur einen geringen Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten betreffen (jeweils etwa 1 %), ergibt sich für die vorliegende Bewertung keine Konsequenz und die Gesamtpopulation der Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Für den Endpunkt

Gesamtüberleben legt der pU in Modul 4 A des Dossiers zudem eine Sensitivitätsanalyse vor, in der er diese 9 Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt. Das Ergebnis dieser Analyse stimmt mit dem der Hauptanalyse überein und wird daher im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Datenschnitte

Für die Studie CARTITUDE-4 liegen insgesamt 4 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 01.11.2022: präspezifizierte Interimsanalyse, die durch das Erreichen von 188 Ereignissen im primären Endpunkt PFS ausgelöst wurde
- 2. Datenschnitt vom 17.04.2023: Auswertung, die im Rahmen des 120-Tage-Sicherheitsupdates für die amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) erstellt wurde
- 3. Datenschnitt vom 13.12.2023: Datenschnitt, der von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für das Gesamtüberleben angefordert wurde
- 4. Datenschnitt vom 01.05.2024: präspezifizierte Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben, die durch das Erreichen von 250 Ereignissen im Endpunkt PFS ausgelöst wurde

Gemäß Studienplanung ist eine weitere Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben bei ungefähr 200 Todesereignissen geplant. Die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben und gleichzeitig das Studienende ist gemäß Studienplanung bei etwa 250 Todesereignissen vorgesehen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 4. Datenschnitt vom 01.05.2024 herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucler vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehreseitige Tabelle)

Studie	Geplante Nachbeobachtung	
Endpunktkategorie		
Endpunkt		
CARTITUDE-4		
Mortalität		
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Studienende ^a	
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, PGIS)	bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder zur Krankheitsprogression	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Studienende ^a	
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30	bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder zur Krankheitsprogression	
Nebenwirkungen	Interventionsarm	Kontrollarm
UEs und schwere UEs ^b	30 Tage nach letzter Dosis der Brückentherapie oder bis Tag 112 nach Infusion von Ciltacabtagene Autoleucler, je nachdem was später eintritt ^{c, d}	30 Tage nach letzter Dosis der Vergleichstherapie oder Beginn einer Folgetherapie, je nachdem was früher eintritt ^{c, d}
SUEs	bis zum Studienende ^{a, e}	30 Tage nach letzter Dosis der Vergleichstherapie oder Beginn einer Folgetherapie, je nachdem was früher eintritt ^{c, f}
weitere Endpunkte zu UEs ^g	bis zum Studienende ^a	
- sekundäre Malignome (UEs, SUEs und schwere UEs ^b)		
- Zytokin-Freisetzungssyndrom	bis zum Studienende ^{a, e}	– ^h
- Neurotoxizität		
- Infektionen (schwere UEs ^b)		
- neurologische Erkrankungen (UEs, SUEs und schwere UEs ^b)		
PRO-CTCAE	bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder zur Krankheitsprogression	

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucl vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
	<p>a. Das Studienende ist gemäß Studienplanung nach Eintreten von etwa 250 Todesereignissen vorgesehen.</p> <p>b. operationalisiert nach CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>c. für Patientinnen und Patienten, die keine Studienmedikation (hierzu zählt neben Ciltacabtagene Autoleucl auch Leukaphrese, Brückentherapie sowie Chemotherapie zur Lymphozytendepletion) erhielten: bis Progress oder Beginn einer Folgetherapie, je nachdem was eher eintritt</p> <p>d. Darüber hinaus werden bis zum Studienende UEs nachbeobachtet, bei denen der Verdacht eines Zusammenhangs mit der Studienmedikation besteht.</p> <p>e. Aus den vorliegenden Angaben geht nicht eindeutig hervor, ob diese Endpunkte für alle randomisierten Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bis zum Studienende nachbeobachtet werden sollen; zur Erläuterung siehe nachfolgenden Textabschnitt</p> <p>f. Darüber hinaus werden im Kontrollarm bis zum Studienende SUEs nachbeobachtet, bei denen der Verdacht eines Zusammenhangs mit der Studienmedikation besteht.</p> <p>g. gemäß Studienunterlagen als „AEs of Special Interest“ bzw. als „delayed AEs“ bezeichnete Ereignisse mit geplanter abweichender Beobachtungsdauer</p> <p>h. Aus den vorliegenden Angaben geht nicht hervor, wie diese UEs im Kontrollarm nachbeobachtet werden sollen. Zur Erläuterung siehe nachfolgenden Textabschnitt</p> <p>AE: Adverse Event; CTCAE: Common Terminology Criteria for adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PGIS: Patient’s global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcomes Version of the CTCAE; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>

In der Studie CARTITUDE-4 ist ausschließlich für die Endpunkte Gesamtüberleben, Gesundheitszustand (erhoben mittels visueller Analogskala [VAS] des EQ-5D) und sekundäre Malignome in beiden Behandlungsarmen eine Nachbeobachtung bis zum Studienende vorgesehen.

Für alle patientenberichteten Endpunkte außer den Gesundheitszustand sind die Beobachtungsdauern in beiden Behandlungsarmen systematisch verkürzt, da sie lediglich bis zur Krankheitsprogression erhoben werden.

Die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen in der Studie CARTITUDE-4 ist komplex und lässt sich aus den Studienunterlagen, auch aufgrund diskrepanter Angaben, zum Teil nicht eindeutig entnehmen. Die geplante Nachbeobachtungsdauer variiert bereits bei den übergeordneten Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 9). Es ist zudem auf Basis der Angaben des pU im Dossier ersichtlich, dass im Verlauf der Studie nicht mehr alle aufgetretenen UEs, sondern nur noch solche mit einem vermuteten Kausalzusammenhang mit

der Studienmedikation sowie einzelne Endpunkte zu UEs (vom pU als „Adverse Events [AEs] of Special Interest“ bzw. als „delayed AEs“ bezeichnete Ereignisse, im Folgenden zusammenfassend als UEs von besonderem Interesse bezeichnet) erhoben werden. Zusätzlich unterscheidet sich die Erhebung der UEs von besonderem Interesse potenziell ebenfalls zwischen den Behandlungsarmen.

Aus den vorliegenden Angaben geht nicht eindeutig hervor, ob bzw. wann die vollständige Erhebung aller UEs pro Patientin oder Patient in den Behandlungsarmen endet und welche UEs in der Folge weiterbeobachtet werden. Für SUEs und UEs von besonderem Interesse ist zudem unklar, ob Patientinnen und Patienten im Interventionsarm, die keine CAR-T-Zell-Infusion erhielten, ebenfalls bis zum Studienende beobachtet werden oder nur bis Progress oder Beginn einer Folgetherapie, je nachdem was eher eintritt. Für Patientinnen und Patienten, die Ciltacabtagene Autoleucler nach einer Krankheitsprogression unter der Brückentherapie erhielten, bleibt ebenfalls unklar, in welchem Umfang noch eine Nachbeobachtung für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte, da die CAR-T-Zell-Infusion für diese Patientinnen und Patienten gemäß Studienplanung als Folgetherapie angesehen wurde. Ob bzw. über welchen Zeitraum UEs von besonderem Interesse im Kontrollarm nachbeobachtet werden sollen, geht aus den Studienunterlagen ebenfalls nicht hervor.

Insgesamt führen die Unterschiede in der Planung der Nachbeobachtung dazu, dass für die einzelnen Patientinnen und Patienten in der Studie CARTITUDE-4 gemäß präspezifizierten Vorgaben je nach Behandlungsarm und Endpunkt unterschiedlich lange vollständig alle aufgetretenen UEs bzw. SUEs erfasst werden. Für den anschließenden Zeitraum bleibt insbesondere für den Interventionsarm unklar, ob patientenindividuell nur noch selektiv bestimmte Ereignisse erfasst werden, d. h. die Erfassung nur noch bei vermutetem Zusammenhang mit der Studienmedikation erfolgt und / oder ausschließlich UEs von besonderem Interesse erfasst werden. Diese Unklarheiten wirken sich auf die Eignung der vorgelegten Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen aus (siehe Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen in Abschnitt I 4.1).

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es erforderlich, dass alle Endpunkte – wie das Gesamtüberleben, der Gesundheitszustand und die sekundären Malignome – in beiden Behandlungsarmen über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucl vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Ciltacabtagene Autoleucl N = 208	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd N = 211
CARTITUDE-4		
Alter [Jahre], MW (SD)	60 (10)	60 (9)
Altersgruppe, n (%)		
< 65 Jahre	126 (61)	131 (62)
65–75 Jahre	78 (38)	76 (36)
> 75 Jahre	4 (2)	4 (2)
Geschlecht [w / m], %	44 / 56	41 / 59
Abstammung		
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	1 (< 1)	1 (< 1)
asiatisch	16 (8)	20 (10)
schwarz oder afrikanisch amerikanisch	6 (3)	7 (3)
weiß	157 (76)	157 (74)
nicht berichtet	28 (14)	26 (12)
ECOG-PS zu Studienbeginn ^a , n (%)		
0	114 (55)	121 (57)
1	93 (45)	89 (42)
2	1 (< 1)	1 (< 1)
Myelom-Typ (Immunfixation), n (%)		
IgG	113 (54)	108 (51)
IgA	37 (18)	37 (18)
IgM	0	1 (< 1)
IgD	2 (1)	2 (< 1)
IgE	0	0
Leichtketten	47 (23)	56 (27)
Kappa	25 (12)	27 (13)
Lambda	22 (11)	29 (14)
biklonal	1 (< 1)	2 (< 1)
negative Immunfixation	8 (4)	5 (2)
ISS-Stadium zu Studienbeginn ^b , n (%)		
I	136 (65)	132 (63)
II	60 (29)	65 (31)
III	12 (6)	14 (7)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose Multiples Myelom und Randomisierung [Jahre],		
MW (SD)	3,9 (2,9)	4,3 (3,2)
Median [Q1; Q3]	3,0 [2,0; 5,0]	3,4 [2,1; 5,7]

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Ciltacabtagene Autoleucel N = 208	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd N = 211
Anzahl lytischer Knochenläsionen, n (%)		
0	41 (20)	64 (30)
1–10	79 (38) ^c	76 (36) ^c
> 10	88 (42)	71 (34)
Vorliegen von Weichteilplasmozytomen, n (%)		
ja	44 (21)	35 (17)
nein	164 (79)	176 (83)
zytogenetisches Risiko, n (%)		
Standardrisiko	69 (33)	70 (33)
hohes Risiko	123 (59)	132 (63)
del(17p)	49 (24)	43 (21)
t(4;14)	30 (15)	30 (14)
t(14;16)	3 (1)	7 (3)
gain/amp(1q)	89 (43)	107 (51)
unbekannt	15 (7)	8 (4)
Anzahl Vortherapien, n (%)		
1	68 (32,7)	68 (32,2)
2	83 (39,9)	87 (41,2)
3	57 (27,4)	56 (26,5)
Stammzelltransplantation in der Vortherapie, n (%)		
Autolog	171 (82,2)	185 (87,7)
1-mal	157 (75,5)	173 (82,0)
2-mal	14 (6,7)	12 (5,7)
Allogen	3 (1,4)	1 (0,5)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0) ^d	165 (78 ^c) ^e
Studienabbruch, n (%) ^f	51 (25)	87 (41)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucl vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Ciltacabtagene Autoleucl N = 208	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd N = 211
<p>a. Der letzte nicht fehlende ECOG-PS zu oder vor Apherese / Zyklus 1 Tag 1 wird aufgeführt. Alle Patientinnen und Patienten erfüllten vor der Randomisierung das Einschlusskriterium eines ECOG-PS von 0 oder 1.</p> <p>b. Das ISS-Stadium wird auf Basis des Serum-β2-Mikroglobulins und Albumins bestimmt.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Da es sich bei Ciltacabtagene Autoleucl um eine 1-malige Infusion handelt, kann diese Therapie nicht abgebrochen werden. Allerdings erhielten 12 (6 %) der randomisierten Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine Leukapherese, aber keine Infusion mit Ciltacabtagene Autoleucl. Die Gründe hierfür waren Krankheitsprogression (10 [5 %]) und Tod (2 [1 %]).</p> <p>e. Häufigster Grund für den Therapieabbruch im Kontrollarm war (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Krankheitsprogression (68 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (3 %). Darüber hinaus haben 3 der randomisierten Patientinnen und Patienten keine Therapie begonnen.</p> <p>f. Die Angaben umfassen Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: 50 [24 %] vs. Kontrollarm: 82 [39 %]).</p> <p>DPd: Daratumumab in Kombination mit Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performances Status; IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; m: männlich; ISS: International Staging System; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika in den beiden Behandlungsarmen sind überwiegend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 60 Jahre alt und überwiegend weiß (75 %). Über beide Studienarme betrug der Männeranteil etwa 58 %. Der überwiegende Anteil (94 %) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatte eine Erkrankung, die gemäß ISS als Stadium I oder II eingestuft wurde. Im Interventionsarm war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit mehr als 10 lytischen Knochenläsionen höher als im Kontrollarm (42 % vs. 34 %), wohingegen der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem zytogenetischen Standardrisiko in beiden Armen gleich war und jeweils 33 % betrug.

In der Studie CARTITUDE-4 hatten etwa 33 % der Patientinnen und Patienten 1 Vortherapie, etwa 41 % 2 Vortherapien und etwa 27 % 3 Vortherapien. Von den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten etwa 85 % mindestens 1 autologe Stammzelltransplantation (davon ca. 6 % 2 Transplantationen) als Vortherapie. Eine allogene Stammzelltransplantation wurde in der Vorbehandlung nur vereinzelt eingesetzt.

Im Interventionsarm erhielten 6 % der Patientinnen und Patienten trotz einer Leukapherese keine Infusion mit Ciltacabtagene Autoleucel. Die Gründe hierfür waren eine Krankheitsprogression (5 %) oder der Tod (1 %). Im Kontrollarm trat ein Therapieabbruch bei 78 % der Patientinnen und Patienten auf. Der häufigste Grund dafür war eine Krankheitsprogression (68 %). Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch war im Interventionsarm geringer als im Kontrollarm (25 % vs. 41 %). Die Angaben zum Studienabbruch umfassen dabei größtenteils Todesfälle (24 % vs. 39 %).

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 11 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucl vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehrseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Ciltacabtagene Autoleucl N = 208	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd N = 211
CARTITUDE-4		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	2,6 [1,5; 8,1] ^{a, b}	11,5 [0,5; 44,0] DPd: 12,3 [0,5; 44,0] PVd: 4,8 [0,5; 29,6]
Mittelwert (SD)	2,6 (0,7) ^{a, b}	insgesamt: k. A. DPd: 16,2 (12,6) PVd: 8,9 (8,6)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^c		
Median [Q1; Q3]	33,7 [29,0; 35,4]	33,5 [16,6; 34,6]
Mittelwert (SD)	28,8 (11,3)	26,3 (11,4)
Morbidität		
EORTC QLQ-C30, PGIS		
Median [Q1; Q3]	23,5 [k. A.]	8,5 [k. A.]
MW (SD)	k. A.	k. A.
EQ-5D VAS		
Median [Q1; Q3]	23,4 [k. A.]	8,6 [k. A.]
MW (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
Median [Q1; Q3]	23,5 [k. A.]	8,5 [k. A.]
MW (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
UEs, SUEs, schwere UEs ^d und weitere Endpunkte zu UEs ^e		
Median [Q1; Q3]	32,2 [k. A.]	30,6 [k. A.]
MW (SD)	k. A.	k. A.
PRO-CTCAE		
Median [Q1; Q3]	23,4 [k. A.]	8,6 [k. A.]
MW (SD)	k. A.	k. A.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucl vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehrseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Ciltacabtagene Autoleucl N = 208	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd N = 211
a. Angegeben ist die Zeit von der Leukapherese bis zur Infusion von Ciltacabtagene Autoleucl. b. eigene Berechnung c. Berechnung der Mediane mithilfe der inversen Kaplan-Meier-Methode d. operationalisiert nach CTCAE-Grad ≥ 3 e. Die Angaben des pU umfassen auch die Zeit, in der nur Ereignisse erhoben wurden, bei denen nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers der Verdacht eines Zusammenhangs mit der Studienmedikation bestand und in der nur bestimmte Ereignisse für die einzelnen Patientinnen und Patienten erhoben wurden (d. h. nur noch UEs von besonderem Interesse). CTCAE: Common Terminology Criteria for adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PGIS: Patient's global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcomes Version of the CTCAE; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Für den Interventionsarm liegen Angaben zur Zeit von der Leukapherese bis zur Infusion von Ciltacabtagene Autoleucl als Behandlungsdauer vor. Diese beträgt im Median 2,6 Monate. Die mediane Behandlungsdauer im Kontrollarm beträgt 11,5 Monate, wobei diese für DPd mit 12,3 Monaten länger ist als für PVd mit 4,8 Monaten.

Die Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben ist vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen und liegt bei etwa 33,5 Monaten. Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind die Beobachtungsdauern in der Studie CARITUDE-4 sowohl insgesamt verglichen mit der Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben deutlich verkürzt als auch zwischen den Behandlungsarmen stark unterschiedlich mit kürzeren Beobachtungsdauern im Kontrollarm (ca. 23,5 Monate im Interventionsarm vs. ca. 8,5 Monate im Kontrollarm). Dies betrifft auch den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS, für den gemäß Studienplanung zwar eine Erhebung bis zum Studienende vorgesehen war (siehe Tabelle 9), dessen mediane Beobachtungsdauer sich aber nicht wesentlich von derjenigen der restlichen patientenberichteten Endpunkte unterscheidet und insbesondere im Kontrollarm wesentlich verkürzt ist (siehe Tabelle 11). Diese Abweichung zwischen der geplanten und der tatsächlichen Beobachtungsdauer begründet der pU im Dossier nicht. Da die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte in der vorliegenden Datensituation nicht zur Nutzenbewertung geeignet sind (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1), bleibt dies jedoch ohne Konsequenz.

Im Gegensatz zu den patientenberichteten Endpunkten sind gemäß Angaben des pU die Beobachtungsdauern für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen mit 32,2 Monaten im Interventionsarm und 30,6 Monaten im Kontrollarm sowohl mit der Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben als auch zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Die Angaben des pU umfassen allerdings auch die Zeiten, in denen keine vollständige Erhebung aller UEs mehr erfolgte, sondern nur noch eine selektive (aufgrund eines vermuteten Kausalzusammenhangs oder der längeren Erhebung von UEs von besonderem Interesse; siehe auch Tabelle 9). Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind dementsprechend überschätzt (zu den Konsequenzen für die Nutzenbewertung siehe Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen in Abschnitt I 4.1)

Folgetherapien

Tabelle 12 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucl vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie, n (%)	
	Ciltacabtagene Autoleucl N = 208	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd N = 211
CARTITUDE-4		
Gesamt	65 (31,3)	146 (69,2)
alkylierende Mittel	36 (55,4 ^a)	75 (51,4 ^a)
Cyclophosphamid	33 (50,7 ^a)	70 (47,9 ^a)
Bendamustin	1 (1,5 ^a)	9 (6,2 ^a)
Melphalan	5 (7,7 ^a)	7 (4,8 ^a)
Carmustin	2 (3,1 ^a)	1 (0,7 ^a)
Antimetaboliten	20 (30,8 ^a)	31 (21,2 ^a)
Fludarabin	20 (30,8 ^a)	27 (18,5 ^a)
Cytarabin	0 (0)	4 (2,7 ^a)
Methotrexat	0 (0)	4 (2,7 ^a)
zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen	14 (21,5 ^a)	29 (19,9 ^a)
Doxorubicin	14 (21,5 ^a)	29 (19,9 ^a)

Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucl vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie, n (%)	
	Ciltacabtagene Autoleucl N = 208	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd N = 211
monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	36 (55,4 ^a)	86 (58,9 ^a)
Teclistamab	5 (7,7 ^a)	32 (21,9 ^a)
Talquetamab	10 (15,4 ^a)	28 (19,2 ^a)
Belantamab mafodotin	5 (7,7 ^a)	19 (13,0 ^a)
Daratumumab	14 (21,5 ^a)	15 (10,3 ^a)
Elotuzumab	2 (3,1 ^a)	5 (3,4 ^a)
antineoplastische monoklonale Antikörper	1 (1,5 ^a)	4 (2,7 ^a)
Cevostamab	2 (3,1 ^a)	4 (2,7 ^a)
Elranatamab	1 (1,5 ^a)	4 (2,7 ^a)
Isatuximab	11 (16,9 ^a)	2 (1,4 ^a)
andere antineoplastische Mittel	47 (72,3 ^a)	106 (72,6 ^a)
Carfilzomib	20 (30,8 ^a)	72 (49,3 ^a)
Bortezomib	11 (16,9 ^a)	32 (21,9 ^a)
Cisplatin	15 (23,1 ^a)	24 (16,4 ^a)
CAR-T-Zellen, NOS	1 (1,5 ^a)	18 (12,3 ^a)
Selinexor	2 (3,1 ^a)	15 (10,3 ^a)
Idecabtagen vicleucl	0 (0)	11 (7,5 ^a)
Ciltacabtagene Autoleucl	20 (30,8 ^a) ^b	8 (5,5 ^a)
Mezigdomid	2 (3,1 ^a)	4 (2,7 ^a)
Ixazomib	1 (1,5 ^a)	3 (2,1 ^a)
Nirogacestat	0 (0)	3 (2,1 ^a)
Venetoclax	2 (3,1 ^a)	1 (0,7 ^a)
pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel	17 (26,2 ^a)	29 (19,9 ^a)
Etoposid	14 (21,5 ^a)	25 (17,1 ^a)
Vincristin	3 (4,6 ^a)	4 (2,7 ^a)
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung	45 (69,2 ^a)	108 (74,0 ^a)
Dexamethason	45 (69,2 ^a)	103 (70,5 ^a)
Prednisolon	0 (0)	4 (2,7 ^a)
Prednison	0 (0)	2 (1,4 ^a)

Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucl vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie, n (%)	
	Ciltacabtagene Autoleucl N = 208	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd N = 211
Immunsuppressiva	21 (32,3 ^a)	36 (24,7 ^a)
Pomalidomid	18 (27,7 ^a)	23 (15,8 ^a)
Thalidomid	2 (3,1 ^a)	6 (4,1 ^a)
Lenalidomid	2 (3,1 ^a)	5 (3,4 ^a)
Prüfpräparat	5 (7,7 ^a)	23 (15,8 ^a)

a. eigene Berechnung bezogen auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie
b. Patientinnen und Patienten, die nach einer Krankheitsprogression unter Brückentherapie Ciltacabtagene Autoleucl im Rahmen der Studie erhielten, wurden gemäß Studienplanung als Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie gewertet.

CAR: chimärer Antigenrezeptor; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NOS: nicht näher spezifiziert; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

In der Studie CARTITUDE-4 bestanden keine Einschränkungen bezüglich antineoplastischer Folgetherapien. Gemäß Studienprotokoll war ein Wechsel der Patientinnen und Patienten vom Kontrollarm in den Interventionsarm aufgrund einer Krankheitsprogression nicht vorgesehen. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm, die während der Brückentherapie eine Krankheitsprogression erlitten, konnten weiterhin im Rahmen der Studie Ciltacabtagene Autoleucl erhalten. Dies wurde gemäß Studienplanung als Folgetherapie eingeordnet. Für die vorliegende Bewertung wird hingegen davon ausgegangen, dass im Interventionsarm die Behandlung mit Ciltacabtagene Autoleucl auch im Falle einer Krankheitsprogression unter der Brückentherapie im Rahmen der aktuellen Therapielinie erfolgt und somit keine Folgetherapie darstellt.

Im Dossier liegen Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien nur auf Wirkstoffebene und aggregiert über alle Folgetherapien vor. Für eine bessere Einschätzung einer leitlinienkonformen Anwendung wären im vorliegenden Anwendungsgebiet Angaben zu den eingesetzten Therapieregimen in den einzelnen Therapielinien den Angaben auf Wirkstoffebene aggregiert über alle Therapielinien vorzuziehen.

Zum Datenschnitt vom 01.05.2024 hatten im Interventionsarm 68 Patientinnen und Patienten und im Kontrollarm 147 Patientinnen und Patienten eine Krankheitsprogression. Von diesen

erhielten im Interventionsarm 65 und im Kontrollarm 146 Patientinnen und Patienten mindestens 1 Folgetherapie. Die Angaben im Interventionsarm beinhalten dabei 20 (30,8 %) Patientinnen und Patienten, die Ciltacabtagene Autoleucel nach einer Krankheitsprogression unter der Brückentherapie erhielten. Für die vorliegende Bewertung wird entgegen den Angaben in der Studienplanung jedoch davon ausgegangen, dass die Behandlung mit Ciltacabtagene Autoleucel bei diesen Patientinnen und Patienten keine Folgetherapie darstellt, sondern einer Weiterführung des geplanten Therapiekonzepts entspricht. Da die Beobachtung für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen zum Teil mit dem Beginn einer Folgetherapie endete (Details siehe Tabelle 9 in Abschnitt I 3.2), erschwert das Vorgehen des pU, die Behandlung mit Ciltacabtagene Autoleucel bei dieser Patientengruppe als Folgetherapie einzuordnen, die Einschätzung zur Eignung der für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen vorliegenden Auswertungen zusätzlich (siehe Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen).

Insgesamt spiegeln die weiteren verabreichten Therapien in Interventions- und Kontrollarm die Vielfalt der Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet wider. Es wurden im Rahmen der Folgetherapien in beiden Behandlungsarmen bevorzugt etablierte Wirkstoffe, wie Carfilzomib, sowie neuartige Wirkstoffe, wie monoklonale Antikörper oder CAR-T-Zellen eingesetzt, die in den vorangegangenen Therapien nicht als Therapieoptionen ausgeschöpft wurden.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 13 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVD

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
CARTITUDE-4	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; PVD: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CARTITUDE-4 als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass die Studie CARTITUDE-4 in 88 Studienzentren in 16 Ländern durchgeführt wurde. Er gibt an, dass 61 % und somit die Mehrheit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aus Europa stammt und ca. 75 % kaukasischer Herkunft sind. Darüber hinaus liegen aus Sicht des pU keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen beteiligten Bevölkerungsgruppen oder Ländern und Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden.

Die Studienpopulation der Studie CARTITUDE-4 umfasst nach Angabe des pU grundsätzlich Patientinnen und Patienten ab der 2. Therapielinie. Die Vortherapien der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten entsprechen aus Sicht des pU bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation regelhaft den in der deutschen Versorgungsrealität zu beobachtenden Therapiepfaden. Daher geht der pU davon aus, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch Abschnitt I 4.2.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und Patient global Impression of Severity (PGIS)
 - Gesundheitszustand, erhoben mittels VAS des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Patient-reported Outcomes Version of the CTCAE (PRO-CTCAE)
 - Zytokin-Freisetzungssyndrom
 - schwere neurologische Toxizität
 - infusionsbedingte Reaktionen
 - schwere Infektionen
 - sekundäre Malignome
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 14 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucler vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd

Studie	Endpunkte													
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Zytokin-Freisetzungssyndrom	Schwere neurologische Toxizität	Infusionsbedingte Reaktionen	Schwere Infektionen	Sekundäre Malignome	Weitere spezifische UEs
CARTITUDE-4	ja	nein ^b	nein ^b	nein ^b	nein ^b	ja	ja	nein ^b	nein ^b	nein ^b	nein ^b	nein ^b	nein ^b	nein ^c

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
 b. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt
 c. keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl weiterer spezifischer UEs ist daher nicht möglich; zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt

CTCAE: Common Terminology Criteria for adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PGIS: Patient global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient reported Outcomes Version of the CTCAE; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

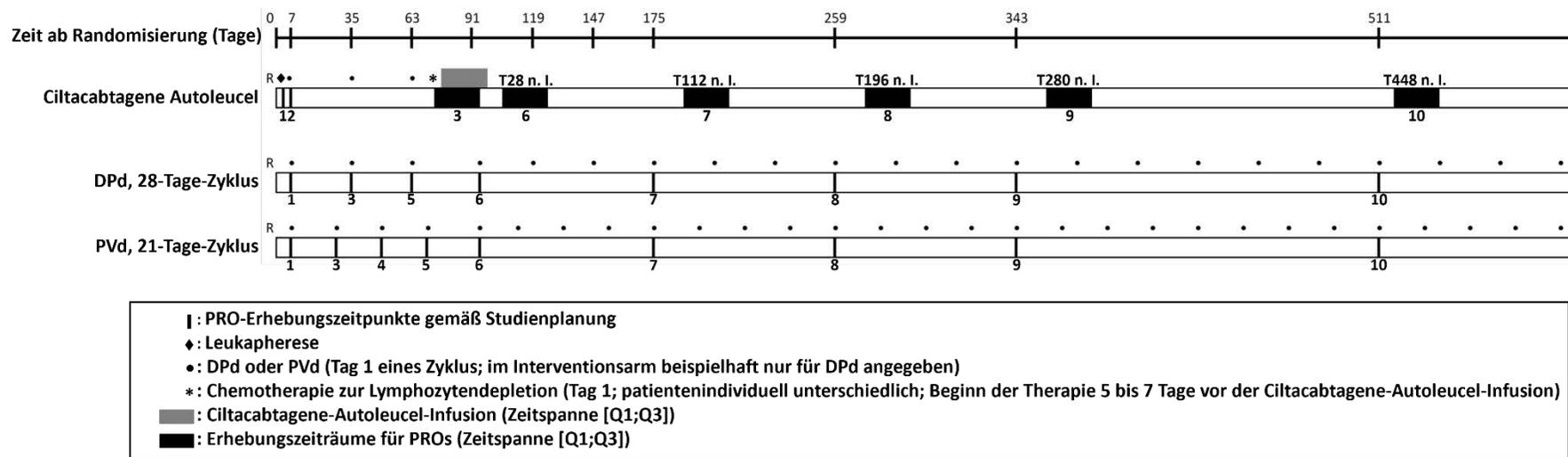
Anmerkungen zu den Endpunkten

Anmerkungen zur Erhebung der patientenberichteten Endpunkte

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers für alle patientenberichteten Endpunkte Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen bzw. bestätigten Verschlechterung / Verbesserung vor. In den Studienunterlagen liegen für ausgewählte patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zudem stetige Auswertungen mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) zur Veränderung zum Ausgangszustand vor. Sowohl die vom pU in Modul 4 A des Dossiers vorgelegten Responderanalysen als auch die in den Studienunterlagen vorliegenden stetigen Auswertungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet, da in relevanten Abschnitten der CAR-T-Zell-Therapie im Interventionsarm keine Erhebung der patientenrelevanten Endpunkte erfolgte. Dies wird nachfolgend erläutert.

Fehlende Erhebung von patientenberichteten Endpunkten in relevanten Abschnitten der CAR-T-Zell-Therapie

Ein schematischer Überblick der Erhebungszeitpunkte patientenberichteter Endpunkte in der Studie CARTITUDE-4 ist in Abbildung 1 dargestellt.



DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; n. l.: nach Infusion; PRO: patientenberichteter Endpunkt; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; Q1: 1. Quantil; Q3: 3. Quantil; R: Randomisierung; T: Tag

Abbildung 1: Schematische Darstellung der geplanten und hochgerechneten Erhebungszeitpunkte für die patientenberichteten Endpunkte in der Studie CARTITUDE-4.

Im Interventionsarm begann die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte innerhalb von 72 Stunden vor der Leukapherese, die 3 bis 6 Tage nach der Randomisierung stattfinden sollte, dicht gefolgt von einer Erhebung am 1. Tag des 1. Zyklus der Brückentherapie (spätestens 7 Tage nach der Randomisierung). Anschließend erfolgt im Interventionsarm nur noch eine Erhebung an Tag 1 der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und dann erst wieder an Tag 28 nach der Infusion von Ciltacabtagene Autoleucler. Damit wird im Interventionsarm weder der Behandlungsabschnitt, in dem die Brückentherapie verabreicht wird, berücksichtigt, noch weitere Abschnitte wie der Zeitraum zwischen Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und CAR-T-Zell-Infusion bzw. der Zeitraum unmittelbar nach der Infusion. Diese Therapieabschnitte sind jedoch Teil des Therapiekonzepts im Interventionsarm, und die damit einhergehende Belastung der Patientinnen und Patienten muss in 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, wodurch die Belastung durch die Therapie kontinuierlich erfasst wird. Ein fairer Vergleich der beiden Therapiekonzepte ist somit nicht möglich.

MMRM-Analysen nicht geeignet

In den Studienunterlagen liegen für ausgewählte patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität Analysen mittels MMRM zur Veränderung zum Ausgangszustand vor. In diesen Auswertungen werden allerdings 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 unterscheidet sich dabei zwischen den Studienarmen deutlich. Zur 1. Folgerhebung im Interventionsarm (d. h. Erhebungszeitpunkt 2 in Abbildung 1) liegen die Rückläufe bezogen auf die zu diesem Zeitpunkt nicht verstorbenen Patientinnen und Patienten für den EORTC QLQ-C30 beispielsweise bei etwa 85 %, während im Kontrollarm lediglich für etwa 67 % eine 1. Folgerhebung vorliegt (entspricht Erhebungszeitpunkt 6 in Abbildung 1). Die stetigen Auswertungen sind daher zusätzlich zu den bereits oben beschriebenen Mängeln aufgrund stark differenzieller Rückläufe für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Fazit zu Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte

Die durch die Studienplanung bedingten Unterschiede in den Erhebungszeitpunkten ermöglichen keinen fairen Vergleich der Therapiekonzepte in den Behandlungsarmen. Insgesamt sind die Ergebnisse der Studie CARTITUDE-4 zu den patientenberichteten Endpunkten aufgrund des Erhebungsschemas daher nicht sinnvoll interpretierbar. Dies betrifft sowohl die vom pU in Modul 4 A des Dossiers vorgelegten Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen bzw. bestätigten Verschlechterung / Verbesserung als auch die in den Studienunterlagen

vorliegenden stetigen Auswertungen. Für die stetigen Auswertungen liegen zudem stark differenzielle Rückläufe vor.

Weitere Anmerkungen zu patientenberichteten Endpunkten

Neben den zuvor beschriebenen Kritikpunkten zur Erhebung der patientenberichteten Endpunkte liegen folgende weitere Kritikpunkte zu einzelnen Endpunkten vor:

- Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) war gemäß Studienplanung zwar eine Erhebung bis zum Studienende vorgesehen, aus den Angaben zum Studienverlauf geht jedoch hervor, dass sich die mediane Beobachtungsdauer für diesen Endpunkt nicht wesentlich von derjenigen der restlichen patientenberichteten Endpunkte unterscheidet und insbesondere im Kontrollarm wesentlich verkürzt ist (siehe Tabelle 11 in Abschnitt I 3.2). Es ist zwar positiv anzumerken, dass der Endpunkt im Gegensatz zu den weiteren patientenberichteten Endpunkten grundsätzlich bis zum Studienende beobachtet werden sollte, jedoch bleibt unklar, warum sich dennoch eine verkürzte mediane Beobachtungsdauer insbesondere im Kontrollarm ergibt. Der pU legt hierzu im Dossier keine Begründung vor.
- In der Studie CARTITUDE-4 wird der vom pU entwickelte patientenberichtete Fragebogen Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire (MySIIm-Q) zur Erfassung von Symptomen des multiplen Myeloms und Beeinträchtigungen durch die Symptomatik eingesetzt. Der MySIIm-Q umfasst insgesamt 17 Items, welche jeweils auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = bestmöglicher Zustand bis 4 = schlechtmöglicher Zustand) bewertet werden. Gemäß Angaben des pU adressieren 11 dieser Items die Symptomatik und 6 Items die Beeinträchtigung von Aktivität, Sozialleben und emotionalen Aspekten. Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen zum Total Symptom Score vor, der die Ergebnisse der Items zur Symptomatik zusammenfasst, sowie Auswertungen zum Total Impact Score, der die Ergebnisse zu den Items zur Beeinträchtigung zusammenfasst. Aus den vom pU im Dossier vorgelegten Quellen zur Entwicklung des MySIIm-Q lässt sich jedoch nicht ableiten, dass dieser als valides Instrument zur Erhebung von Symptomen und Beeinträchtigungen bei Patientinnen und Patienten mit multipltem Myelom eingesetzt werden kann. Dies ist darin begründet, dass die Validierung des MySIIm-Q noch nicht vollständig erfolgt ist, insbesondere fehlen im Dossier Angaben zu Untersuchungen der psychometrischen Eigenschaften des Total Impact Scores.
- In Modul 4 A des Dossiers stellt der pU ergänzend Analysen auf Basis einer Auswahl der PRO-CTCAE-Item-Bibliothek dar. Er gibt hierzu an, dass gemäß Studienplanung präspezifizierte Items, bei denen es sich um häufig bei Patientinnen und Patienten mit multipltem Myelom auftretende UEs handelt, erfasst wurden und benennt Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Atemnot, Ausschlag, Schwindel, Kopfschmerzen und Fatigue /

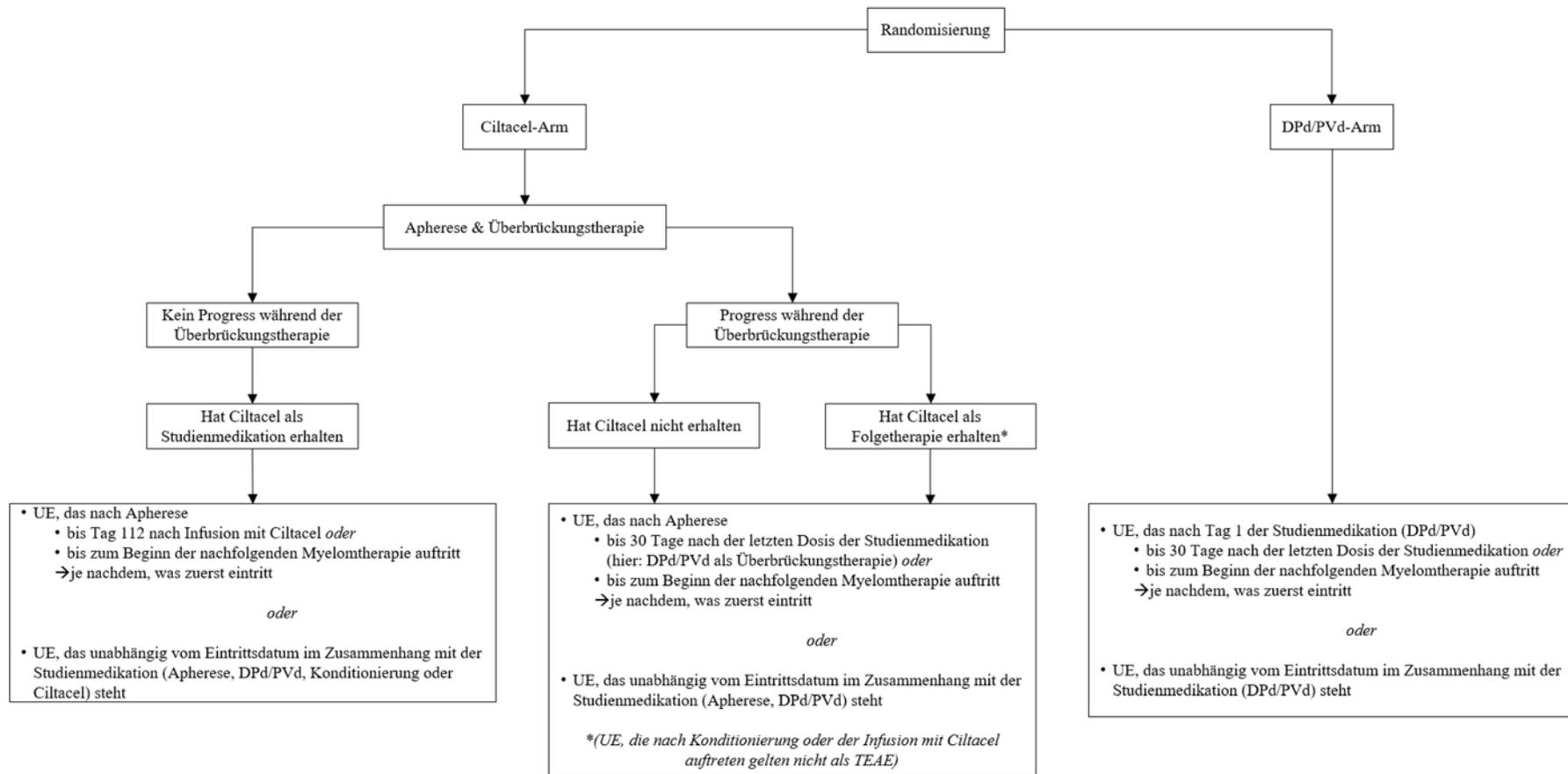
Müdigkeit / Energielosigkeit. Dabei bleibt unklar, ob anhand dieser Auswahl die Erfassung aller wichtigen potenziellen UEs der eingesetzten Wirkstoffe im Interventions- und Kontrollarm sichergestellt ist. Der pU beschreibt in Modul 4 A des Dossiers auch selbst, dass die Auswahl der präspezifizierten Items nicht systematisch erfolgt sei und stellt die Auswertungen aus diesem Grund lediglich ergänzend dar und bezieht sie in seine Bewertung nicht ein.

Nebenwirkungen

Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen

In der Studie CARTITUDE-4 werden UEs, die darauf basierenden schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs für die Patientinnen und Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich lang vollständig (d. h. ohne selektive Beobachtung von UEs aufgrund von vermuteten Kausalzusammenhängen oder UEs von besonderem Interesse) erhoben. Dabei liegen in den Studienunterlagen diskrepante Angaben dazu vor, über welchen Zeitraum eine vollständige Erfassung aller Ereignisse erfolgte (zur detaillierten Erläuterung siehe unter Abschnitt I 3.2).

In den vom pU im Dossier vorgelegten Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen gehen wiederum von der geplanten Nachbeobachtungsdauer abweichende Beobachtungsdauern ein (siehe Abbildung 2). Dabei fließen insbesondere im Interventionsarm nicht alle Beobachtungszeiten ein, in denen gemäß Studienplanung eine vollständige Erfassung aller Ereignisse für die einzelnen Patientinnen und Patienten vorgesehen war.



Ciltacel: Ciltacabtagene Autoleucl; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; TEAE: Treatment-Emergent adverse Event; UE: unerwünschtes Ereignis

Abbildung 2: Darstellung der für die Auswertungen des pU berücksichtigten Beobachtungszeiträume bzw. Ereignisse in den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen aus der Studie CARTITUDE-4 (aus Modul 4 A des pU übernommen)

Aus den Angaben des pU geht hervor, dass im Interventionsarm UEs, SUEs bzw. schwere UEs aus unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen berücksichtigt werden, je nachdem ob eine Patientin oder ein Patient Ciltacabtagene Autoleucler erhielt oder nicht erhielt bzw. erst nach einer Krankheitsprogression unter der Brückentherapie erhielt. Im Kontrollarm werden hingegen Ereignisse bis 30 Tage nach letzter Dosis der Vergleichstherapie oder Beginn einer Folgetherapie, je nachdem was früher eintritt, berücksichtigt. Zusätzlich werden in beiden Behandlungsarmen Ereignisse bis zum Studienende berücksichtigt, für die durch die Prüferinnen und Prüfer ein Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wurde.

Das Vorgehen des pU ist aus mehreren Gründen nicht sachgerecht. Zunächst werden in beiden Behandlungsarmen auch UEs, SUEs und schwere UEs berücksichtigt, die nach dem Ende der vollständigen Erhebung erfasst wurden, sofern die Prüferin oder der Prüfer einen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation vermutete. Darüber hinaus war eine selektive Erfassung bestimmter Ereignisse für UEs von besonderem Interesse gemäß Studienplanung nach der vollständigen Erhebung aller UEs vorgesehen, wobei unklar bleibt, ob diese Erhebungen in die vom pU vorgelegten Auswertungen eingehen oder nicht. Durch die Einschätzung des Kausalzusammenhangs sowie ggf. die selektive Erfassung von UEs von besonderem Interesse erfolgt so eine unvollständige und selektive Berücksichtigung von UEs in den Auswertungen. Somit ergibt sich kein vollständiges Bild aller aufgetretenen Ereignisse. Es kann nicht abgeschätzt werden, inwiefern sich die beiden beschriebenen Aspekte auf die Ergebnisse der Endpunkte zur Gesamtrate SUEs sowie zu häufigen UEs, SUEs sowie schweren UEs auf Ebene der Systemorganklassen (SOCs) und der bevorzugten Begriffe (PTs) auswirken.

Insgesamt sind die vorgelegten Auswertungen für den übergeordneten Endpunkt SUEs sowie alle Auswertungen auf SOC- und PT-Ebene aufgrund der Berücksichtigung von Zeiträumen, in denen nur noch eine selektive Erhebung bestimmter Ereignisse je Patientin oder Patient erfolgte, für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Eine Ausnahme stellen die Auswertungen für den übergeordneten Endpunkt schwere UEs dar. Zwar wird auch für diesen Endpunkt davon ausgegangen, dass nach dem Ende der vollständigen Erhebung selektiv Ereignisse erfasst wurden, allerdings wird auf Basis der Kaplan-Meier-Kurven mit einem hohen Anteil an frühen Ereignissen (siehe I Anhang B.2) nicht davon ausgegangen, dass die beschriebenen Mängel das beobachtete Ergebnis infrage stellen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wären Auswertungen der UEs, SUEs und schweren UEs notwendig, in die in beiden Behandlungsarmen alle Ereignisse bis zum Ende der maximalen Beobachtungsdauer eingehen, in der eine vollständige Erhebung aller Ereignisse für die einzelnen Patientinnen und Patienten erfolgte. Zudem sollten zusätzlich Auswertungen mit Zensierung ab der Verabreichung von Folgetherapien vorgelegt werden. Dabei ist zu beachten, dass für Patientinnen und Patienten im Interventionsarm die Behandlung mit

Ciltacabtagene Autoleucler nach einer Krankheitsprogression unter der Brückentherapie nicht als Folgetherapie zu werten ist (zur Erläuterung siehe Einsatz von Brückentherapien in der Studie CARTITUDE-4 in Abschnitt I 3.2).

Insgesamt ist aufgrund der bestehenden Unsicherheiten nicht beurteilbar, ob die zuvor beschriebenen Auswertungen in der vorliegenden, unklaren Datensituation angemessen sind.

Abbruch wegen UEs

Der pU legt im Dossier Ereigniszeitanalysen für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Abbruch mindestens 1 Therapiekomponente) vor. In diesen Auswertungen werden im Interventionsarm Ereignisse nur bis zur Infusion von Ciltacabtagene Autoleucler berücksichtigt. Im Gegensatz dazu war im Kontrollarm ein Abbruch der Therapie wegen UEs aufgrund der Dauertherapie mit DPd oder PVd über einen längeren Zeitraum möglich. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden für die Nutzenbewertung herangezogen, die Effektschätzung ermöglicht jedoch lediglich eine Aussage über einen stark verkürzten Beobachtungszeitraum, für den für beide Behandlungsarme Daten vorliegen (siehe Kaplan-Meier-Kurven in I Anhang B.2).

Spezifische UEs

Für die spezifischen UEs Zytokin-Freisetzungssyndrom, schwere neurologische Toxizität, schwere Infektionen, sekundäre Malignome und infusionsbedingte Reaktionen liegen im Dossier des pU keine geeigneten Daten vor. Dafür gibt es sowohl endpunktübergreifende als auch endpunktspezifische Gründe, die im Folgenden aufgeführt werden:

- Es ist unklar, ob in die Auswertungen zu spezifischen UEs ab einem bestimmten Zeitpunkt ebenfalls nur noch selektiv Ereignisse eingehen, für die ein vermuteter Kausalzusammenhang besteht. Ausgenommen hiervon sind lediglich die sekundären Malignome, für die gemäß Studienplanung eine vollständige Erhebung bis Studienende in beiden Behandlungsarmen vorgesehen war.
- Für keines der spezifischen UEs geht aus den Studienunterlagen hervor, auf Basis welcher Operationalisierung, d. h. auf Basis welcher SOCs bzw. PTs oder Standardisierte-medizinisches-Wörterbuch-für-Aktivitäten-im-Rahmen-der-Arzneimittelzulassung(MedDRA)-Abfragen (SMQs) die Erhebung dieser Endpunkte gemäß Studienplanung erfolgen sollte. Vor dem Hintergrund der fehlenden Vorgaben zur Erhebung ist nicht davon auszugehen, dass diese Endpunkte im Rahmen der Studie einheitlich erfasst wurden. Darüber hinaus bleibt für diese Endpunkte unklar, ob überhaupt eine dem Interventionsarm vergleichbare Erhebung im Kontrollarm erfolgte.
- Die spezifischen UEs Zytokin-Freisetzungssyndrom, schwere neurologische Toxizität und schwere Infektionen wurden im Interventionsarm erst ab der Infusion von

Ciltacabtagene Autoleucl erhoben und bilden somit relevante Therapieabschnitte nicht ab.

- Infusionsbedingte Reaktionen wurden in der Studie CARTITUDE-4 gemäß Studienplanung nicht gesondert erhoben. Die dem Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen zugrunde liegenden Ereignisse sollten in der Studie CARTITUDE-4 in die Auswertungen zu UEs (Gesamtraten und spezifische UEs) eingehen. Dass es sich bei einzelnen spezifischen UEs um die Symptome einer infusionsbedingten Reaktion handelt, würde sich dabei aus der Plausibilität der Symptome sowie aus dem typischerweise frühen Auftreten zum Zeitpunkt der ersten Infusion mit Ciltacabtagene Autoleucl oder Daratumumab ergeben. Jedoch ist eine Abbildung der dem Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen zugrunde liegenden Ereignisse über die spezifischen UEs aufgrund der Nichteignung der vom pU vorgelegten Auswertungen zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs nicht möglich.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucl vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd

Studie	Studienebene	Endpunkte													
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Zytokin-Freisetzungssyndrom	Schwere neurologische Toxizität	Infusionsbedingte Reaktionen	Schwere Infektionen	Sekundäre Malignome	Weitere spezifische UEs
CARTITUDE-4	N	N	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	H ^c	H ^d	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. b. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung c. verkürzte Beobachtungsdauern aufgrund potenziell informativer Gründe d. fehlende Verblindung bei subjektiver Abbruchentscheidung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; N: niedrig; PGIS: Patient global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient reported Outcomes Version of the CTCAE; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>															

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wird als niedrig angesehen.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu schweren UEs wird als hoch angesehen. Dies liegt daran, dass die Gründe, die zu einem Beobachtungsabbruch führen, für das Auftreten bzw. die Beobachtung von schweren UEs potenziell informativ sind.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu Abbruch wegen UEs wird aufgrund der subjektiven Entscheidung für einen Abbruch bei einem Studiendesign ohne Verblindung als hoch eingeschätzt.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unter Berücksichtigung der vom pU in Modul 4 A des Dossiers aufgeführten Angaben zu Vorbehandlung und Ansprechen der in die Studie CARTITUDE-4 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wird zwar davon ausgegangen, dass für den Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Studie CARTITUDE-4 eine hinreichende patientenindividuelle Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte. Es bestehen jedoch Unsicherheiten, sodass nicht davon auszugehen ist, dass die in der Studie CARTITUDE-4 eingesetzten Vergleichstherapien eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellen (zur detaillierten Erläuterung siehe Textabschnitt zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie CARTITUDE-4 in Abschnitt I 3.2). Des Weiteren ist unklar, ob eine Brückentherapie für alle Patientinnen und Patienten in der Studie CARTITUDE-4 angezeigt war. Daher bleibt für die Ergebnisse der Studie unklar, ob sich diese uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen, insbesondere da in der Versorgung deutlich mehr Therapieoptionen zur Verfügung stehen und weitere patientenindividuelle Faktoren in die Therapieentscheidung einfließen. Somit können unabhängig vom endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 16 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Ciltacabtagene Autoleucel mit DPd oder PVD bei 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 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucl vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ciltacabtagene Autoleucl		Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd		Ciltacabtagene Autoleucl vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
CARTITUDE-4					
Mortalität					
Gesamtüberleben	208	n. e. 50 (24,0)	211	n. e. [37,75; n. b.] 83 (39,3)	0,55 [0,39; 0,79]; < 0,001 ^b
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, PGIS)	keine geeigneten Daten ^c				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten ^c				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30	keine geeigneten Daten ^c				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	208	0,36 [0,26; 0,39] 208 (100)	208	0,30 [0,26; 0,36] 208 (100)	–
SUEs	keine geeigneten Daten ^c				
schwere UEs ^d	208	0,85 [0,72; 0,89] 201 (96,6)	208	0,82 [0,69; 0,85] 202 (97,1)	0,94 [0,77; 1,16]; 0,580
Abbruch wegen UEs ^e	208	n. e. 6 (2,9)	208	n. e. [37,19; n. b.] 44 (21,2)	0,47 [0,18; 1,21]; 0,116
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten ^c				
Zytokin- Freisetzungssyndrom	keine geeigneten Daten ^c				
schwere neurologische Toxizität	keine geeigneten Daten ^c				
infusionsbedingte Reaktionen	keine geeigneten Daten ^c				
schwere Infektionen	keine geeigneten Daten ^c				
sekundäre Malignome	keine geeigneten Daten ^c				

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und 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 HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
<p>a. 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)</p> <p>b. p-Wert: Log-Rang-Test, 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)</p> <p>c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>e. Abbruch mindestens 1 Therapiekomponente; im Interventionsarm sind nur Ereignisse bis zur Infusion von Ciltacabtagene Autoleucel erfasst, die zum Abbruch mindestens 1 Therapiekomponente der Brückentherapie führten.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment; 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; PGIS: Patient's global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcomes Version of the CTCAE; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe dazu auch Abschnitt I 4.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven zu diesem Endpunkt fällt auf, dass sich eine deutliche Trennung zugunsten des Interventionsarms erst im späteren Verlauf ab etwa Monat 14 ergibt (siehe Abbildung 3). Bis etwa Monat 5 zeigt sich dagegen eher im Interventionsarm

ein stärkerer Abfall der Kaplan-Meier-Kurve als im Kontrollarm. Dies deutet darauf hin, dass es Patientinnen und Patienten gibt, welche nicht bzw. weniger von der Intervention profitieren. Die europäische Zulassungsbehörde hat einen entsprechenden Warnhinweis in die Fachinformation aufgenommen. Gemäß dieses Warnhinweises sollten Ärztinnen und Ärzte, die eine Behandlung mit Ciltacabtagene Autoleucel in Betracht ziehen, die Auswirkungen einer schnell fortschreitenden Erkrankung auf die Eignung der Patientinnen und Patienten, eine CAR-T-Infusion zu erhalten, beurteilen. Einige Patientinnen und Patienten profitieren möglicherweise nicht von der Behandlung mit Ciltacabtagene Autoleucel, da sie ein erhöhtes Risiko für einen frühen Tod haben, wenn die Erkrankung während der Brückentherapie schnell fortschreitet [17,18].

Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd.

Morbidität

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 bzw. PGIS), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für die Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 bzw. PGIS) und den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). 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.

Schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere UEs und Abbruch wegen 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 Autoleucler im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Patient-reported Outcomes Version of the common Terminology Criteria for adverse Events (PRO-CTCAE)

Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ciltacabtagene Autoleucler im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Zytokin-Freisetzungssyndrom, schwere neurologische Toxizität, infusionsbedingte Reaktionen, schwere Infektionen und sekundäre Malignome

Für die Endpunkte Zytokin-Freisetzungssyndrom, schwere neurologische Toxizität, infusionsbedingte Reaktionen, schwere Infektionen und sekundäre Malignome liegen jeweils keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ciltacabtagene Autoleucler im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Merkmale als relevant erachtet:

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

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Im Dossier legt der pU zum Merkmal Alter Auswertungen zu den präspezifizierten Subgruppen < 65 Jahre, 65 bis 75 Jahre und > 75 Jahre vor. In diese Analysen gehen für die Subgruppe > 75 Jahre lediglich 8 Patientinnen und Patienten ein. Daher werden die Subgruppen 65 bis 75 Jahre und > 75 Jahre für die vorliegende Nutzenbewertung, wenn möglich, zur Subgruppe ≥ 65 Jahre zusammengefasst und eigene Berechnungen für die Interaktionstests durchgeführt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [26].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ciltacabtagene Autoleucl vs. patientenindividuelle Therapie^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ciltacabtagene Autoleucl 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
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, PGIS)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	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
Nebenwirkungen		
SUEs	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	0,85 vs. 0,82 0,94 [0,77; 1,16]; p = 0,580	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	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
infusionsbedingte Reaktionen	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere Infektionen	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
sekundäre Malignome	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. In der Studie CARTITUDE-4 konnten die Prüferinnen und Prüfer aus den Wirkstoffkombinationen DPd und PVd auswählen.</p> <p>b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>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; 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</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ciltacabtagene Autoleucl im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie^a

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	–
<p>Für die Endpunkte folgender Endpunktkategorien liegen keine geeigneten Daten vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Morbidität (EORTC QLQ-C30, PGIS, EQ 5D VAS) ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ SUE ▫ PRO-CTCAE ▫ Zytokin-Freisetzungssyndrom ▫ schwere neurologische Toxizität ▫ infusionsbedingte Reaktionen ▫ schwere Infektionen ▫ sekundäre Malignome <p>a. In der Studie CARTITUDE-4 konnten die Prüferinnen und Prüfer aus den Wirkstoffkombinationen DPd und PVD auswählen.</p> <p>DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment; 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; VAS: visuelle Analogskala</p>	

In der Gesamtschau zeigt sich für das Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Die vorliegenden Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung zum überwiegenden Teil nicht geeignet. Ausgenommen hiervon sind lediglich die Auswertungen zu den Endpunkten schwere UEs und Abbruch wegen UEs. Es werden jedoch keine Nachteile in einem Ausmaß erwartet, welche den positiven Effekt beim Gesamtüberleben vollständig infrage stellen. Jedoch lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens aufgrund der fehlenden Daten zu weiteren Endpunkten nicht quantifizieren.

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 Proteasominhibitor, 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 nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucl gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 Proteasominhibitor, 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, liegen aus der Studie CARTITUDE-4 keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Ciltacabtagene Autoleucl gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucl gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien, für die DPd oder PVd keine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt, und für Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien nicht belegt.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ciltacabtagene Autoleucl im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Ciltacabtagene Autoleucl – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Erwachsene 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</p>	<p>eine patientenindividuelle Therapie^{b, c} unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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} <p>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}</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien, für die DPd oder PVd eine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren 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 19: Ciltacabtagene Autoleucl – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.).</p> <p>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.</p> <p>d. nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten, die auf einen CD38-Antikörper refraktär sind</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten, die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben</p> <p>g. nur für mindestens doppelt-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>h. nur für mindestens dreifach-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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“ [6], des „Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom (QS-B SZT MM)“ [7] bzw. des § 137c SGB V.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>		

Tabelle 19: Ciltacabtagene Autoleucl – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige 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		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für alle Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets ableitet, unabhängig von der Therapielinie und der Eignung von DPd oder PVd als patientenindividuelle Therapie.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2023 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucl für Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 Vortherapien gemäß Erstzulassung festgestellt (siehe Kapitel 1). Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ciltacabtagen autoleucl (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) [online]. 2023 [Zugriff: 20.01.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/924/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ciltacabtagen autoleucl (rezidiviertes / refraktäres Multiples Myelom, nach mind. 3 Vortherapien) [online]. 2023 [Zugriff: 29.11.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/924/#beschluesse>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die vorläufige Aussetzung des Verfahrens der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 2 SGB V zu Ciltacabtagen autoleucl (Multiples Myelom) [online]. 2024 [Zugriff: 29.11.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1088/#beschluesse>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ciltacabtagen autoleucl (Neues Anwendungsgebiet / Neubewertung Orphan > 30 Mio: Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, refraktär gegenüber Lenalidomid) [online]. 2024 [Zugriff: 04.02.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1088/>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
6. 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.
7. 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/>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idecabtagen vicleucl (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien; neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien) [online]. 2024 [Zugriff: 11.02.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1068/>.

9. Janssen-Cilag. A Phase 3 Randomized Study Comparing JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA, versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Subjects with Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma; study 68284528MMY3002; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2024.

10. Janssen Research & Development. A Phase 3 Randomized Study Comparing JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA, versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Subjects with Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma; study 68284528MMY3002; Primary Analysis Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.

11. Janssen Research & Development. A Phase 3 Randomized Study Comparing JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA, versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Subjects with Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma; study 68284528MMY3002; Survival Analysis Clinical Study Report (Second Interim Analysis) [unveröffentlicht]. 2024.

12. Janssen Research & Development. Ciltacabtagene Autoleucler for the Treatment of Patients with Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma Who Received 1 to 3 Prior Lines of Therapy; study 68284528MMY3002; 120-Day Safety Update [unveröffentlicht]. 2023.

13. Janssen-Cilag International. A Phase 3 Randomized Study Comparing JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA, versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Subjects with Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma [online]. [Zugriff: 16.12.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001413-16.

14. Janssen Cilag International. A Phase 3 Randomized Study Comparing JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA, versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Subjects with Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma; CARTITUDE-4 [online]. 2024 [Zugriff: 16.12.2024]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506588-32-00>.

15. Janssen Research & Development. A Study Comparing JNJ-68284528, a CAR-T Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA), Versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Participants With Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma (CARTITUDE-4) [online]. 2024 [Zugriff: 16.12.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04181827>.
16. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 2023; 389(4): 335-347. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303379>.
17. European Medicines Agency. CARVYKTI; Assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 29.11.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/carvykti-h-c-005095-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
18. Janssen. CARVYKTI Infusionsdispersion [online]. 07.2024 [Zugriff: 29.11.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. Janssen. VELCADE 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 05.2024 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Bristol Myers Squibb. IMNOVID Hartkapseln [online]. 08.2023 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
21. Johnson & Johnson. DARZALEX 1800 mg Injektionslösung [online]. 10.2024 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
22. Ratiopharm. Dexamethason-ratiopharm 4 mg/8 mg Tabletten [online]. 03.2022 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
23. Ratiopharm. Dexa-ratiopharm 40 mg/100 mg Injektionslösung [online]. 12.2021 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. Janssen Research & Development. A Long-term Study for Participants Previously Treated With Ciltacabtagene Autoleucl [online]. 2025 [Zugriff: 22.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05201781>.
25. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom; Langversion 1.0; AWMF-Registernummer: 018/035OL [online]. 2022 [Zugriff: 02.12.2024]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/multiples-myelom/>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Ciltacabtagene Autoleucl

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
ciltacabtagene autoleucl OR JNJ-68284528 OR LCAR-B38M [other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
ciltacabtagene* OR JNJ-68284528 OR JNJ68284528 OR (JNJ 68284528) OR LCAR-B38M OR LCARB38M OR (LCAR B38M)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
ciltacabtagene, JNJ-68284528, JNJ68284528, LCAR-B38M, LCARB38M [Contain any of these terms]

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Mortalität

Gesamtüberleben

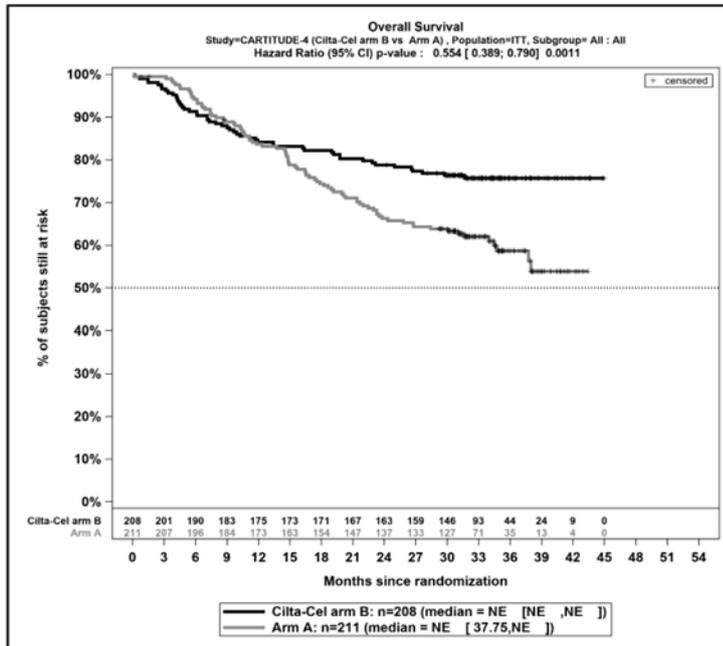


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024

I Anhang B.2 Nebenwirkungen

Schwere UEs

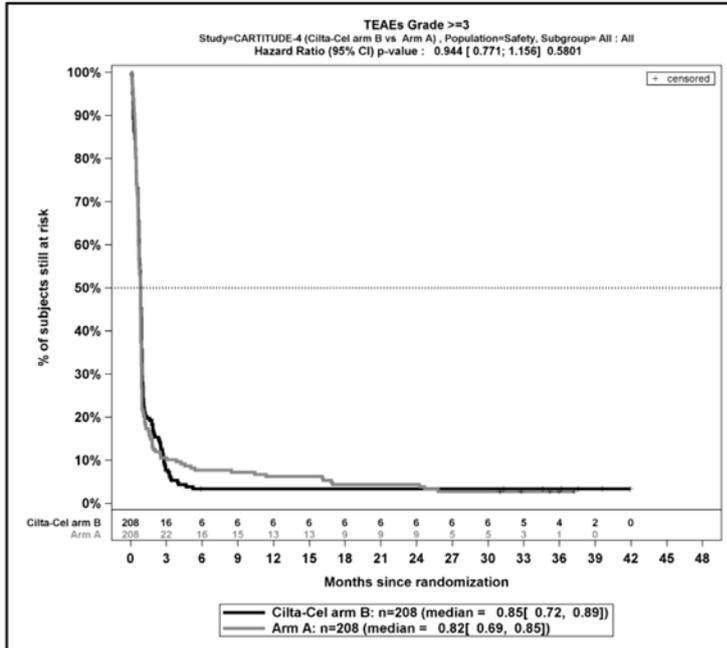


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024

Abbruch wegen UEs

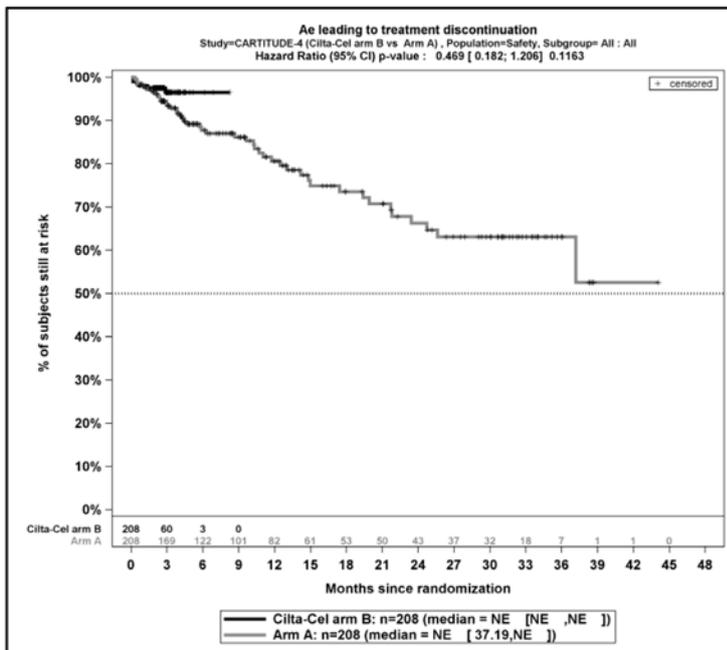


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente), Studie CARTITUDE-4, Datenschnitt vom 01.05.2024

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 20: 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
CARTITUDE-4		
Gesamtrate UEs	208 (100)	208 (100)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	197 (94,7)	185 (88,9)
Neutropenie	187 (89,9)	178 (85,6)
Anämie	113 (54,3)	57 (27,4)
Thrombozytopenie	113 (54,3)	67 (32,2)
Lymphopenie	47 (22,6)	29 (13,9)
Leukopenie	27 (13,0)	16 (7,7)
Febrile Neutropenie	11 (5,3)	9 (4,3)
Erkrankungen des Immunsystems	159 (76,4)	22 (10,6)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	134 (64,4)	1 (0,5)
Hypogammaglobulinämie	94 (45,2)	18 (8,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	154 (74,0)	121 (58,2)
Übelkeit	101 (48,6)	43 (20,7)
Diarrhoe	70 (33,7)	65 (31,3)
Obstipation	49 (23,6)	47 (22,6)
Erbrechen	29 (13,9)	18 (8,7)
Abdominalschmerz	10 (4,8)	17 (8,2)
Dyspepsie	10 (4,8)	6 (2,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	141 (67,8)	147 (70,7)
Ermüdung	60 (28,8)	70 (33,7)
Asthenie	36 (17,3)	34 (16,3)
Ödem peripher	35 (16,8)	28 (13,5)
Fieber	32 (15,4)	33 (15,9)
Schüttelfrost	13 (6,3)	9 (4,3)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	10 (4,8)	7 (3,4)
Grippeähnliche Erkrankung	2 (1,0)	10 (4,8)

Tabelle 20: 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
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	132 (63,5)	159 (76,4)
Infektion der oberen Atemwege	23 (11,1)	52 (25,0)
COVID-19	20 (9,6)	63 (30,3)
Atemwegsinfektion	17 (8,2)	17 (8,2)
Pneumonie	15 (7,2)	24 (11,5)
COVID-19 Lungenentzündung	12 (5,8)	14 (6,7)
Nasopharyngitis	12 (5,8)	21 (10,1)
Harnwegsinfektion	11 (5,3)	15 (7,2)
Bronchitis	4 (1,9)	21 (10,1)
Erkrankungen des Nervensystems	121 (58,2)	110 (52,9)
Kopfschmerzen	55 (26,4)	27 (13,0)
Periphere sensorische Neuropathie	33 (15,9)	43 (20,7)
Schwindelgefühl	24 (11,5)	30 (14,4)
Tremor	14 (6,7)	22 (10,6)
Parästhesie	12 (5,8)	10 (4,8)
Gesichtslähmung	11 (5,3)	1 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	108 (51,9)	129 (62,0)
Arthralgie	33 (15,9)	34 (16,3)
Rückenschmerzen	32 (15,4)	46 (22,1)
Knochenschmerzen	21 (10,1)	24 (11,5)
Muskelspasmen	21 (10,1)	31 (14,9)
Schmerz in einer Extremität	17 (8,2)	18 (8,7)
Myalgie	14 (6,7)	11 (5,3)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	13 (6,3)	22 (10,6)
Muskuläre Schwäche	8 (3,8)	14 (6,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	105 (50,5)	71 (34,1)
Hypokaliämie	39 (18,8)	19 (9,1)
Appetit vermindert	34 (16,3)	13 (6,3)
Hypomagnesiämie	20 (9,6)	10 (4,8)
Hypophosphatämie	20 (9,6)	9 (4,3)
Hyperkalzämie	14 (6,7)	7 (3,4)
Hyperglykämie	10 (4,8)	13 (6,3)

Tabelle 20: 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
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	90 (43,3)	94 (45,2)
Husten	29 (13,9)	38 (18,3)
Dyspnoe	28 (13,5)	43 (20,7)
Schmerzen im Oropharynx	10 (4,8)	8 (3,8)
Nasenverstopfung	9 (4,3)	11 (5,3)
Husten mit Auswurf	7 (3,4)	11 (5,3)
Epistaxis	6 (2,9)	12 (5,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	70 (33,7)	63 (30,3)
Ausschlag	22 (10,6)	11 (5,3)
Pruritus	19 (9,1)	11 (5,3)
Untersuchungen	50 (24,0)	46 (22,1)
Alaninaminotransferase erhöht	17 (8,2)	15 (7,2)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	14 (6,7)	3 (1,4)
Aspartataminotransferase erhöht	11 (5,3)	7 (3,4)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	11 (5,3)	4 (1,9)
Psychiatrische Erkrankungen	46 (22,1)	83 (39,9)
Schlaflosigkeit	23 (11,1)	55 (26,4)
Angst	9 (4,3)	13 (6,3)
Depression	1 (0,5)	10 (4,8)
Gefäßerkrankungen	46 (22,1)	52 (25,0)
Hypotonie	17 (8,2)	2 (1,0)
Hypertonie	15 (7,2)	22 (10,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	33 (15,9)	38 (18,3)
Sturz	9 (4,3)	12 (5,8)
Herzerkrankungen	22 (10,6)	26 (12,5)
Augenerkrankungen	20 (9,6)	46 (22,1)
Sehen verschwommen	4 (1,9)	12 (5,8)
Katarakt	1 (0,5)	15 (7,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	20 (9,6)	20 (9,6)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	12 (5,8)	26 (12,5)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	11 (5,3)	12 (5,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	10 (4,8)	12 (5,8)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucler vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ciltacabtagene Autoleucler N = 208	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd N = 208
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A 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; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucler vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ciltacabtagene Autoleucler N = 208	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd N = 208
CARTITUDE-4		
Gesamtrate SUEs	98 (47,1)	98 (47,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	55 (26,4)	64 (30,8)
COVID-19 Lungenentzündung	12 (5,8)	12 (5,8)
Pneumonie	8 (3,8)	14 (6,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (7,2)	10 (4,8)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (6,7)	6 (2,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A 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; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucl vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd

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
CARTITUDE-4		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	201 (96,6)	202 (97,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	196 (94,2)	179 (86,1)
Neutropenie	187 (89,9)	171 (82,2)
Thrombozytopenie	87 (41,8)	41 (19,7)
Anämie	74 (35,6)	31 (14,9)
Lymphopenie	44 (21,2)	25 (12,0)
Leukopenie	25 (12,0)	10 (4,8)
Febrile Neutropenie	11 (5,3)	9 (4,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	59 (28,4)	63 (30,3)
COVID-19 Lungenentzündung	10 (4,8)	14 (6,7)
Pneumonie	9 (4,3)	12 (5,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	27 (13,0)	13 (6,3)
Erkrankungen des Immunsystems	20 (9,6)	2 (1,0)
Hypogammaglobulinämie	16 (7,7)	2 (1,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (6,3)	14 (6,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	12 (5,8)	12 (5,8)
Untersuchungen	11 (5,3)	11 (5,3)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (5,3)	13 (6,3)
Gefäßerkrankungen	10 (4,8)	10 (4,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9 (4,3)	10 (4,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (3,8)	15 (7,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (3,8)	12 (5,8)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (1,4)	13 (6,3)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>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; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ciltacabtagene Autoleucel N = 208	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd N = 208
CARTITUDE-4		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente)	6 (2,9)	44 (21,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (1,0)	0 (0)
Ausschlag makulo-papulös	2 (1,0)	0 (0)
Pruritus	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,5)	2 (1,0)
Thrombozytopenie	1 (0,5)	1 (0,5)
Neutropenie	0 (0)	1 (0,5)
Augenerkrankungen	1 (0,5)	3 (1,4)
Periorbitalödem	1 (0,5)	0 (0)
Katarakt	0 (0)	2 (1,0)
Augennendruck erhöht	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,5)	3 (1,4)
Obstipation	1 (0,5)	0 (0)
Abdominale Beschwerden	0 (0)	1 (0,5)
Dyspepsie	0 (0)	1 (0,5)
Gastritis	0 (0)	1 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,5)	4 (1,9)
Gesichtsödem	1 (0,5)	0 (0)
Ermüdung	0 (0)	1 (0,5)
Grippeähnliche Erkrankung	0 (0)	1 (0,5)
Ödem peripher	0 (0)	2 (1,0)

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucl vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ciltacabtagene Autoleucl N = 208	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd N = 208
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,5)	10 (4,8)
Sepsis	1 (0,5)	0 (0)
Bronchitis	0 (0)	1 (0,5)
COVID-19 Lungenentzündung	0 (0)	2 (1,0)
Reaktivierung einer Zytomegalie-Virusinfektion	0 (0)	1 (0,5)
Erysipel	0 (0)	1 (0,5)
Infektion mit Metapneumovirus	0 (0)	1 (0,5)
Neutropenische Sepsis	0 (0)	1 (0,5)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	0 (0)	2 (1,0)
Atemwegsinfektion	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,5)	1 (0,5)
Pleuraerguss	1 (0,5)	0 (0)
Lungenödem	1 (0,5)	0 (0)
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,5)	0 (0)
Lungenembolie	0 (0)	1 (0,5)
Herzerkrankungen	0 (0)	1 (0,5)
Myokardinfarkt	0 (0)	1 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	1 (0,5)
Cholestase	0 (0)	1 (0,5)
Untersuchungen	0 (0)	2 (1,0)
Gewicht erhöht	0 (0)	2 (1,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	5 (2,4)
Hyperkalzämie	0 (0)	1 (0,5)
Hyperglykämie	0 (0)	4 (1,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	4 (1,9)
Arthralgie	0 (0)	1 (0,5)
Muskuläre Schwäche	0 (0)	3 (1,4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (0,5)
Epstein-Barr-Virus assoziiertes Lymphom	0 (0)	1 (0,5)

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs (mindestens 1 Therapiekomponente) – RCT, direkter Vergleich: Ciltacabtagene Autoleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ciltacabtagene Autoleucel N = 208	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd N = 208
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	5 (2,4)
Wackeltremor des Kopfes	0 (0)	1 (0,5)
Periphere sensorische Neuropathie	0 (0)	1 (0,5)
Rückenmarkskompression	0 (0)	1 (0,5)
Tremor	0 (0)	3 (1,4)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	11 (5,3)
Angst	0 (0)	1 (0,5)
Verwirrtheitszustand	0 (0)	1 (0,5)
Schlaflosigkeit	0 (0)	6 (2,9)
Manie	0 (0)	1 (0,5)
Psychische Störung	0 (0)	1 (0,5)
Stimmungsänderung	0 (0)	3 (1,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	1 (0,5)
Akute Nierenschädigung	0 (0)	1 (0,5)
a. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A 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; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Carvykti® (Ciltacabtagene Autoleucel) ist ein auf genetisch veränderten autologen Zellen basierendes Arzneimittel, das T-Zellen enthält, welche ex vivo mit einem replikationsinkompetenten lentiviralen Vektor transduziert wurden, der für einen chimären Antigenrezeptor (CAR) gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA, B-Cell maturation Antigen) kodiert. Dieser CAR enthält zwei Einzeldomänen-Antikörper, die mit einer kostimulatorischen 4-1BB-Domäne und einer CD3-zeta-Signaldomäne verbunden sind.

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Carvykti® ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind.

Qualifikation des medizinischen Fachpersonals sowie Anforderungen an die Behandlungszentren

Carvykti® muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden. Die Therapie soll unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal begonnen und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen hat und in der Anwendung und im Management von mit Carvykti® behandelten Patienten geschult ist.

Vor der Infusion und während der Erholungsphase muss eine Notfallausrüstung verfügbar sein.

Kontrollierte Distribution, Verfügbarkeit von Tocilizumab und Schulungsprogramm

Um die mit der Carvykti®-Behandlung verbundenen Risiken eines CRS (einschließlich HLH) und einer Neurotoxizität (einschließlich ICANS und anderer Neurotoxizität) zu minimieren, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sicherstellen, dass die Zentren, die Carvykti® anwenden, entsprechend dem folgenden vereinbarten Programm zur kontrollierten Distribution qualifiziert sind.

- *Ein sofortiger Zugang zu einer Dosis Tocilizumab pro Patient wird vor Ort vor der Carvykti®-Infusion sichergestellt. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis von*

Tocilizumab haben. Für den Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses gemäß der Liste für Lieferengpässe der Europäischen Arzneimittelagentur nicht verfügbar ist, stellt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sicher, dass vor Ort geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung eines CRS anstelle von Tocilizumab zur Verfügung stehen.

Carvykti® wird nur an Zentren geliefert, die qualifiziert sind und nur dann, wenn das an der Behandlung eines Patienten beteiligte medizinische Fachpersonal das Schulungsprogramm für medizinisches Fachpersonal abgeschlossen hat.

Des Weiteren erhält das medizinische Fachpersonal und andere Personen, die mit dem Transport, der Lagerung, dem Auftauen, der Vorbereitung oder dem Umgang mit Carvykti® betraut sind, eine Schulung zum Umgang mit diesem Arzneimittel, um die Aufmerksamkeit für das bedeutende potenzielle Risiko einer Beeinträchtigung der Lebensfähigkeit von Zellen aufgrund unsachgemäßer Handhabung oder Vorbereitung des Arzneimittels zu erhöhen und zur Vermittlung von Hinweisen zu Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder Anwendung von Carvykti® (d. h. wie das Arzneimittel vor der Anwendung zu prüfen, wie es aufzutauen und wie es anzuwenden ist).

Aufklärungsprogramm für Patienten

Patienten erhalten eine Aufklärung hinsichtlich der Risiken eines CRS (einschließlich HLH) und Neurotoxizität (einschließlich ICANS und anderer Neurotoxizitäten) im Zusammenhang mit Carvykti® sowie zur Sensibilisierung für Symptome, die eine sofortige medizinische Behandlung erfordern. Es wird auf die Notwendigkeit, die Patientenkarte stets bei sich zu tragen und sie allen medizinischen Fachkräften vorzuzeigen, die an der Behandlung beteiligt sind (auch in Notfällen) hingewiesen, damit diese umgehend die mit der CAR-T-Behandlung betraute medizinische Fachkraft kontaktieren können.

Vorbereitung von Carvykti® für die Infusion

Vor der Infusion muss bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patientenangaben auf der Carvykti®-Kryokassette, dem Infusionsbeutel und dem Chargeninformationsblatt übereinstimmt (siehe Fachinformation). Carvykti® ist ausschließlich zur autologen Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen bei anderen Patienten angewendet werden. Carvykti® darf nicht infundiert werden, wenn die Angaben auf den Produktetiketten und dem Chargeninformationsblatt nicht mit der Identität des Patienten übereinstimmen.

Das Arzneimittel darf bis zur Anwendung nicht aufgetaut werden. Das Auftauen von Carvykti® und die Infusion müssen zeitlich aufeinander abgestimmt werden. Die Startzeit der Infusion muss im Voraus festgelegt werden, und der Startzeitpunkt für das Auftauen

muss so angepasst werden, dass Carvykti® für die Infusion verfügbar ist, wenn der Patient bereit ist. Das Arzneimittel muss unmittelbar nach dem Auftauen angewendet werden und die Infusion muss innerhalb von 2,5 Stunden nach dem Auftauen abgeschlossen sein.

Ausführliche Hinweise zur Vorbereitung, zur Anwendung, zu Maßnahmen bei unbeabsichtigter Exposition und zur Entsorgung von Carvykti® sind der Fachinformation zu entnehmen.

Klinische Beurteilung vor der Carvykti®-Infusion

Die Carvykti®-Infusion soll aufgeschoben werden, wenn auf einen Patienten einer der folgenden Punkte zutrifft:

- *eine klinisch relevante aktive Infektion oder entzündliche Erkrankungen.*
- *nicht-hämatologische Toxizitäten Grad ≥ 3 durch das Cyclophosphamid- und Fludarabin-Lymphozytendepletionsschema, mit Ausnahme von Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe oder Obstipation Grad 3. Die Carvykti®-Infusion soll bis zum Abklingen dieser Ereignisse auf Grad ≤ 1 aufgeschoben werden.*
- *aktive Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD).*

Patienten mit aktiver oder früherer klinisch relevanter Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) oder unzureichender Nieren-, Leber-, Lungen- oder Herzfunktion sind wahrscheinlich anfälliger für die Folgen der nachfolgend beschriebenen Nebenwirkungen und benötigen besondere Aufmerksamkeit. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Carvykti® bei Patienten mit multiplem Myelom mit ZNS-Beteiligung oder anderen vorbestehenden, klinisch bedeutsamen ZNS-Erkrankungen vor. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Carvykti® bei Patienten, die zuvor andere Anti-BCMA-Behandlungen erhalten haben, ist nicht bekannt.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Carvykti® bei erneut behandelten Patienten vor.

Überwachung nach der Infusion

Patienten sollen nach der Carvykti®-Infusion 14 Tage lang täglich in einer qualifizierten klinischen Einrichtung und dann regelmäßig für weitere 2 Wochen nach der Carvykti®-Infusion auf Anzeichen und Symptome eines CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden (siehe Fachinformation).

Die Patienten sind anzuweisen, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufzuhalten.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.13
II 2.1 Behandlungsdauer	II.14
II 2.2 Verbrauch.....	II.14
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.15
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.15
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.17
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.18
II 2.7 Versorgungsanteile	II.21
II 3 Literatur.....	II.22

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.18

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMG	Arzneimittelgesetz
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
DPd	Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KOF	Körperoberfläche
LDC	Lymphodepleting Chemotherapy (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)
MGUS	monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PVd	Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SMM	Smouldering multiple Myeloma (schwelendes multiples Myelom)
SZT	Stammzelltransplantation
T-Zellen	Thymus-Zellen
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung des multiplen Myeloms stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Ciltacabtagene Autoleucl [1]. Demnach ist Ciltacabtagene Autoleucl indiziert für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU handelt es sich bei Lenalidomid-refraktären Patientinnen und Patienten um eine Patientenpopulation, für die ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf existiert. Die derzeitige heterogene Versorgungssituation erfordert laut pU ein neues Behandlungsparadigma, das auch bei Patientinnen und Patienten mit vielfachen Resistenzen und Lenalidomid-Refraktärität bei guter Verträglichkeit die Lebensqualität aufrechterhalte und zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führe.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten. Das Vorgehen des pU ist in der folgenden Tabelle 1 dargestellt und wird anschließend beschrieben.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	prognostizierte Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit Plasmozytom und bösartigen Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90.-) für das Jahr 2024	–	23 254–37 924
2	davon Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom (ICD-10 C90.0) durch Ausschluss der Fälle mit ICD-10 C90.1, C90.2 und C90.3	96,39	22 415–36 555
3	davon Patientinnen und Patienten mit therapiebedürftigem multiplen Myelom	85–92	20 622–31 072 ^a
4	davon Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Vortherapie einschließlich eines Immunmodulators und eines Proteasominhibitors sowie Refraktärität gegenüber Lenalidomid in einer beliebigen vorherigen Therapielinie und Refraktärität auf die letzte vorausgegangene Therapielinie	13	2681–4039
5	davon Patientinnen und Patienten in der GKV	88	2359–3554

a. Der pU überträgt die untere Grenze der Anteilsspanne (85 %) auf die obere Grenze der Patientenzahl aus Schritt 2 und die obere Grenze der Anteilsspanne (92 %) auf die entsprechende untere Grenze.
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: prognostizierte Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit Plasmozytom und bösartigen Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90.-) für das Jahr 2024

Für die Schätzung der Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit dem Diagnosecode C90.- (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) für das Jahr 2024 bildet der pU eine Spanne aus der 5-Jahres-Prävalenz (untere Grenze) und 10-Jahres-Prävalenz (obere Grenze). Hierzu zieht er eine Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) [2,3] und den Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) [4] heran.

Für die untere Grenze zieht der pU zunächst die Fallzahlen der 5-Jahres-Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit dem Diagnosecode C90.- gemäß ICD-10 der Jahre 2015 bis 2019 aus einer Datenbankabfrage des ZfKD mit dem Datenstand 13.09.2022 [2] heran. Für das Jahr 2020 greift der pU auf die im Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ [4] angegebenen geschlechtsspezifischen 5-Jahres-Prävalenzen von Patientinnen und Patienten mit dem Diagnosecode C90.- zurück. Anschließend ermittelt der pU aus den Fallzahlen der Jahre 2015 bis 2020 eine mittlere jährliche Steigerungsrate von 0,72 % und prognostiziert damit ausgehend vom Kalenderjahr 2020 eine extrapolierte Fallzahl von 23 254 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2024.

Für die obere Grenze verwendet der pU die Fallzahlen 10-Jahres-Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit dem ICD-10-Code C90.- der Jahre 2010 bis 2019 aus einer Datenbankabfrage des ZfKD mit dem Datenstand 13.09.2022 [3]. Für das Jahr 2020 greift der pU auf die im Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ [4] angegebenen geschlechtsspezifischen 10-Jahres-Prävalenzen von Patientinnen und Patienten mit dem Diagnosecode C90.- zurück. Anschließend ermittelt der pU aus den Fallzahlen der Jahre 2010 bis 2020 eine mittlere jährliche Steigerungsrate von 2,92 % und prognostiziert damit ausgehend vom Kalenderjahr 2020 eine extrapolierte Fallzahl von 37 924 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2024.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom (ICD-10 C90.0) durch Ausschluss der Fälle mit ICD-10 C90.1, C90.2 und C90.3

Der pU weist darauf hin, dass die in Schritt 1 herangezogene Diagnosegruppe (ICD-10 C90.-) neben dem multiplen Myelom (C90.0-) auch die Plasmazellenleukämie (C90.1-), das extramedulläre Plasmozytom (C90.2-) sowie das solitäre Plasmozytom (C90.3-) enthält. Zur Eingrenzung der Zielpopulation auf das multiple Myelom (ICD-10 C90.0) ermittelt der pU basierend auf Inzidenzangaben in den Datenbanken der Landeskrebsregister der Bundesländer Nordrhein-Westfalen (Diagnosejahre 2015 bis 2022), Niedersachsen (Diagnosejahre 2015 bis 2022), Bremen (Diagnosejahre 2015 bis 2021), Hamburg (Diagnosejahre 2015 bis 2022), Schleswig-Holstein (Diagnosejahre 2015 bis 2023) sowie des Saarlands (Diagnosejahre 2015 bis 2022) [5] einen gewichteten mittleren Anteil der Fälle mit der Diagnose ICD-10 C90.0 an allen Fällen mit ICD-10 C90.- (wobei für Nordrhein-Westfalen pro Jahr 0 Fälle mit C90.3 angegeben sind) in Höhe von 96,39 %.

Der pU wendet den Anteil von 96,39 % auf die in Schritt 1 berechnete Spanne an und ermittelt so eine Anzahl von 22 415 bis 36 555 Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit therapiebedürftigem multiplen Myelom

Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom (SMM) sind nicht Teil der Zielpopulation, da diese zunächst nicht behandlungsbedürftig sind. Den Anteil dieser Patientengruppe an der Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 quantifiziert der pU mit 8 % bis 15 % und verweist auf verschiedene Dossierbewertungen [6-9] sowie auf 2 weitere Publikationen zum SMM [10,11] mit Daten aus registerbasierten Studien aus den USA der Jahre 1970 bis 1995 bzw. 1974 bis 1991. Den Publikationen sind Anteilswerte zu entnehmen, die sich jeweils auf eine neu erkrankte Population mit multiplem Myelom beziehen.

Der pU bildet die Komplementärwerte und überträgt die untere Grenze der Anteilsspanne (85 %) auf die obere Grenze der Patientenzahl aus Schritt 2 sowie die obere Grenze der Anteilsspanne (92 %) auf die entsprechende untere Grenze. Er ermittelt derart 20 622 bis 31 072 Patientinnen und Patienten mit therapiebedürftigem multiplen Myelom.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Vortherapie einschließlich eines Immunmodulators und eines Proteasominhibitors sowie Refraktärität gegenüber Lenalidomid in einer beliebigen vorherigen Therapielinie und Refraktärität auf die letzte vorausgegangene Therapielinie

Zur Quantifizierung der Patientinnen und Patienten für diesen Schritt zieht der pU eine Untersuchung des Versorgungsforschungsprojekts „TherapieMonitor Multiples Myelom“ der TriNetX Oncology GmbH [12] heran.

Das Versorgungsforschungsprojekt beinhaltet laut pU und TriNetX eine repräsentative, deutschlandweite Datenerhebung von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die seit 2004 mehrfach und seit 2016 kontinuierlich durchgeführt wurde. Der „TherapieMonitor“ umfasst die retrospektive Dokumentation und Auswertung von Therapieverläufen von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom in einer laut pU und TriNetX repräsentativen Stichprobe von Behandlungszentren in Deutschland, welche auf Daten aus Patientenakten basiert. Basierend auf den in den Patientenakten dokumentierten Daten wurden retrospektiv über den gesamten Therapieverlauf der Patientinnen und Patienten die demografischen Daten, Daten zur Diagnose, Klassifikation und Prognose, sowie zu Therapiemaßnahmen erhoben.

Die dokumentierenden Zentren wurden vertraglich verpflichtet, alle Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die im Dokumentationszeitraum behandelt wurden und die die beiden folgenden Einschlusskriterien erfüllen, zu dokumentieren:

- Diagnose Multiples Myelom ICD-10 C90.0
- Kausale Therapie, die in der jeweiligen Beobachtungsperiode angefangen, fortgeführt oder beendet wurde. Als kausale Therapie wurden alle Therapiemaßnahmen verstanden, die im Rahmen der Induktionstherapie, Stammzellmobilisierung, Hochdosistherapie, Stammzelltransplantation (SZT), Konsolidierungstherapie oder Erhaltungstherapie durchgeführt werden.

Für die zugrunde liegende Analyse wurden Patientinnen und Patienten mit SMM, monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), solitärem Plasmozytom, Plasmazellenleukämie oder ohne gesicherte Diagnose ausgeschlossen.

Es wurden Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 18 Jahre betrachtet. Demnach wurde im Analysezeitraum vom 1. Oktober 2022 bis 30. September 2023 eine Anzahl von 4446 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit therapiebedürftigem multiplen Myelom ermittelt.

Anschließend wurde die Anzahl aller Patientinnen und Patienten erhoben, die zusätzlich folgende Aufgreifkriterien erfüllten:

- Start einer Therapielinie innerhalb des Analysezeitraums
- mindestens 1 vorausgegangene Therapie (einschließlich eines Immunmodulators [Thalidomid, Pomalidomid, Lenalidomid] und eines Proteasominhibitors [Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib]) sowie
- Refraktärität gegenüber Lenalidomid in einer beliebigen vorherigen Therapielinie und Refraktärität auf die letzte vorausgegangene Therapielinie

Von den 4446 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit behandlungsbedürftigem multiplem Myelom (100 %) haben 2101 (47,3 %) Patientinnen und Patienten im Analysezeitraum eine Therapielinie gestartet. 935 Patientinnen und Patienten (21 %) wurden bereits mit mindestens einem Immunmodulator und einem Proteasominhibitor behandelt. Ein Anteil von 13 % (581 Patientinnen und Patienten) war zudem refraktär gegenüber Lenalidomid (in einer beliebigen vorherigen Therapielinie), sowie refraktär gegenüber der unmittelbar vorherigen Therapielinie.

Als eine Therapielinie wurde der Zeitraum zwischen 2 Diagnosen definiert, wie z. B. der Zeitraum zwischen der Erstdiagnose und der Diagnose des 1. Rezidivs oder einer Refraktärität. Zu einer Therapielinie gehörten alle in diesem Zeitraum durchgeführten Therapiemaßnahmen. Diese umfassten potenziell eine systemische Therapie zur Induktion, systemische Therapie zur Stammzellmobilisierung, Hochdosistherapie, SZT, Konsolidierungstherapie nach einer SZT, Chimäre-Antigenrezeptor(CAR)-T-Zell-Therapien, Erhaltungstherapie und / oder supportive Therapie inkl. Bisphosphonate.

Der pU wendet den Anteil von 13 % auf die Patientenzahlen aus dem vorherigen Schritt an und berechnet so eine Spanne von 2681 bis 4039 erwachsenen Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88 % [13,14] ermittelt der pU eine Anzahl von 2359 bis 3554 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Aus methodischen Gründen ist die ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe werden nachfolgend erläutert. Insbesondere wegen der Bewertung zu Schritt 1 wird aus methodischer Sicht erwartet, dass die wahre Patientenzahl näher an der oberen Grenze der vom pU angegebenen Spanne liegt.

Zu Schritt 1: prognostizierte Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit Plasmozytom und bösartigen Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90.-) für das Jahr 2024

Der pU setzt eine Spanne bestehend aus der 5-Jahres-Prävalenz (untere Grenze) und 10-Jahres-Prävalenz (obere Grenze) an. Die alleinige Berücksichtigung der 10-Jahres-Prävalenz wäre angemessener, da in ihr auch Patientinnen und Patienten berücksichtigt sind, die vor mehr als 5 Jahren erkrankt sind. Diese Patientinnen und Patienten wurden auch in der Analyse in Schritt 4 aufgegriffen, sodass der Anteilswert aus Schritt 4 – bei bestehenden Unsicherheiten (siehe unten) – eine höhere Übertragbarkeit gegenüber der 10-Jahres-Prävalenz als gegenüber der 5-Jahres-Prävalenz aufweist.

Zu Schritt 2: Ausschluss der Fälle mit ICD-10 C90.1, C90.2 und C90.3

Der pU überträgt die Anteile der Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom an allen Neuerkrankungen der Diagnosegruppe ICD-10 C90.-, die allein aus Inzidenzmeldungen gewonnen wurden, auf Prävalenzdaten. Die Übertragung der von neuerkrankten Patientinnen und Patienten gewonnenen Anteile auf in den Vorjahren erkrankte Patientinnen und Patienten führt zur Unsicherheit bei der Ermittlung der Zielpopulation.

Zu Schritt 3: Ausschluss der Betroffenen mit SMM

Bei den ermittelten Anteilswerten für die Patientenpopulation mit SMM handelt es sich um Inzidenzangaben. Durch die Übertragung auf eine prävalente Population (Patientinnen und Patienten aus Schritt 2) resultiert Unsicherheit.

Zusätzlich ist unklar, weshalb der pU nicht die unteren Grenzen von Schritt 2 und 3 und die oberen Grenzen dieser Schritte jeweils miteinander verrechnet, sondern jeweils die untere mit der oberen Grenze. Dem pU zufolge sei dies gerechtfertigt, da der Anteil der Therapiebedürftigen (untere Grenze aus Schritt 3: 85 %) für die 10-Jahres-Prävalenz (obere Grenze der vorherigen Schritte) niedriger sei als für die 5-Jahres-Prävalenz (untere Grenze der vorherigen Schritte). Für diese Annahme liegt keine explizite Begründung vor. Einerseits könnte der Anteilswert zur Therapiebedürftigkeit für die 10-Jahres-Prävalenz niedriger liegen – beispielsweise bei langer Remission infolge einer SZT. Andererseits gibt der pU selbst an, dass das aktuelle Therapiekonzept des multiplen Myeloms vorsehe, eine möglichst durchgängige, ggf. sequenzielle Therapie zu erzielen, mit Verabreichung von Erhaltungstherapien bzw. kontinuierlichen Therapien bis zum Progress [15].

Überdies ist die Aktualität der verwendeten Anteilswerte aus den vom pU herangezogenen Publikationen fraglich.

Zu Schritt 4: mindestens 1 Vortherapie einschließlich eines Immunmodulators und eines Proteasominhibitors sowie Refraktärität gegenüber Lenalidomid in einer beliebigen vorherigen Therapielinie und Refraktärität auf die letzte vorausgegangene Therapielinie

Es besteht Unsicherheit hinsichtlich des vom pU aus der Versorgungsforschungsanalyse ermittelten Anteilswertes (13 %). Dieser wird aus einer Patientenpopulation gewonnen, die im Betrachtungszeitraum eine kausale Therapie erhielt, und ist daher nur eingeschränkt auf die Anzahl aller Patientinnen und Patienten mit einem therapiebedürftigen multiplen Myelom aus Schritt 3 übertragbar. Diese umfassen nicht nur solche unter einer kausalen Therapie, sondern auch diejenigen, die sich nach einer Behandlung in einer ggf. auch längeren Therapiepause befinden oder keine kausale Therapie (stattdessen z. B. Best supportive Care) erhalten.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation nach der Anzahl der erhaltenen Vortherapien sowie der Eignung von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd) oder Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd) als eine patientenindividuelle Therapie unterteilt (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien, für die DPd oder PVd eine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt bzw. Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien, für die DPd oder PVd keine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt, sowie Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien). Zu Anteilen dieser Patientengruppen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU berechnet für die Inzidenz für die Jahre 2015 bis 2020 eine mittlere jährliche Änderungsrate von -1,78 % sowie für die Jahre 2010 bis 2020 eine mittlere jährliche Änderungsrate von 0,22 %. Hierfür zieht er die Angaben des ZfKD und des Berichts „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ der Erkrankungen mit dem ICD-10-Code C90.- heran [4,16]. Diese Änderungsrate nimmt der pU für die Jahre bis 2029 an.

Analog zum Vorgehen in Schritt 1 (siehe Abschnitt II 1.3.1) berechnet der pU die 5- und 10-Jahres-Prävalenz der Jahre 2025 bis 2029.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Ciltacabtagene Autoleucl	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben, darunter ein Immunmodulator und ein Proteasominhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind, davon	2359–3554 ^a	Die vom pU angegebene Patientenzahl ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Der maßgebliche Grund hierfür ist insbesondere die Übertragung von an neuerkrankten Patientinnen und Patienten gewonnenen Anteilswerten auf in den Vorjahren erkrankte Patientinnen und Patienten. Es wird erwartet, dass die wahre Patientenzahl näher an der oberen Grenze (basierend auf der 10-Jahres-Prävalenz) liegt.
	Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien, für die DPd oder PVd eine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt	keine Angabe	–
	Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien, für die DPd oder PVd keine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt, sowie Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien	keine Angabe	
<p>a. Angabe des pU</p> <p>DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
- Daratumumab + Carfilzomib + Dexamethason
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit mindestens 2 Vortherapien)
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit mindestens 2 Vortherapien)
- Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-Cluster-of-Differentiation[CD]38-Antikörper refraktär sind)
- Pomalidomid + Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist und die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)
- Carfilzomib + Dexamethason
- Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason (nur für Personen, die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)
- Bortezomib + pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist und die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)
- Bortezomib + Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist und die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)
- Daratumumab Monotherapie (nur für mindestens 3-fach refraktäre Personen, für die eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet ist und die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)

- Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens 3-fach refraktäre Personen, für die eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet ist und die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)
- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mindestens 3-fach refraktäre Personen, für die eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet ist und die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)
- Hochdosistherapie mit autologer SZT (nur für Personen nach 1 Vortherapie, für die eine autologe SZT geeignet ist; nach Erreichen einer Remission)
- Hochdosistherapie mit allogener SZT (nur für Personen nach 1 Vortherapie, für die eine allogene SZT geeignet ist; nach Erreichen einer Remission)

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 für eine SZT.

Der pU führt – mit Ausnahme der Hochdosistherapie mit autologer bzw. allogener SZT – ebenfalls die oben genannten Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie auf. Der pU gibt an, dass die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuell unterschiedlich sind und daher die Kosten der einzelnen Therapieoptionen nicht weiter aufgeschlüsselt werden können, sodass die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.5 nicht weiter dargestellt und kommentiert werden. Abweichend von der Angabe des pU wäre eine Quantifizierung der Kosten je Therapieoption möglich gewesen.

II 2.1 Behandlungsdauer

Der pU veranschlagt – in Übereinstimmung mit der Fachinformation von Ciltacabtagene Autoleucel [1] – eine 1-malige Gabe des Wirkstoffs im 1. Behandlungsjahr. Es erfolgen keine weiteren Gaben in den Folgejahren.

II 2.2 Verbrauch

Laut Fachinformation besteht die Behandlung aus 1 Einzeldosis zur Infusion, die eine Dispersion von CAR-positiven lebensfähigen Thymus(T)-Zellen in einem Infusionsbeutel enthält. Die Zieldosis beträgt $0,75 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht (aber nicht mehr als $1,0 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen) [1].

Der Verbrauch von Ciltacabtagene Autoleucel richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [17] zugrunde. Der vom pU ermittelte Verbrauch auf Basis der Zieldosis ist nachvollziehbar.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ciltacabtagene Autoleucler geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2024 wieder. Der pU veranschlagt keine Mehrwertsteuer.

Der Wirkstoff unterliegt nicht der Arzneimittelpreisverordnung. Somit fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V an. Dies entspricht den Angaben des pU.

Gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) für 2024 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [18] hat die Leistung „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ den Neue-Untersuchungs-und-Behandlungsmethoden(NUB)-Status 1 erhalten, sodass für das Jahr 2024 ein krankenhausindividuelles NUB-Entgelt für die Kosten von Ciltacabtagene Autoleucler vereinbart werden kann. Die Arzneimittelkosten können somit abweichen.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Da gemäß den Tragenden Gründen des G-BA zu bisherigen Verfahren zu Wirkstoffen mit gleichem Wirkprinzip (CAR-T-Zell-Therapien) [19-22] die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Abs. 14 Arzneimittelgesetz (AMG) ist, stellt der pU die Kosten dafür bei der Berechnung der Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht dar. Dies ist nachvollziehbar.

Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformation [1] zusätzlich vor der Entnahme von Zellen ein Screening der Patientinnen und Patienten auf das Hepatitis-B-Virus, das Hepatitis-C-Virus sowie das humane Immundefizienzvirus erfolgen muss. Dies wird vom pU nicht berücksichtigt.

Der pU weist zudem korrekt darauf hin, dass gemäß Fachinformation von Ciltacabtagene Autoleucler [1] als Vorbehandlung eine 3-tägige intravenöse Chemotherapie zur Lymphozyten-depletion (LDC) mit Cyclophosphamid in einer Dosis von 300 mg/m² Körperoberfläche (KOF) pro Tag sowie Fludarabin mit einer Dosis von 30 mg/m² KOF pro Tag verabreicht wird.

Für die Berechnung des Verbrauchs der obigen Chemotherapie legt der pU die durchschnittliche KOF von 1,91 m² zugrunde. Diese ermittelt er anhand der DuBois-Formel [23] und der durchschnittlichen Körpermaße gemäß Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [17].

Für Cyclophosphamid ermittelt der pU so einen Verbrauch pro Gabe von 573 mg, was einem Verbrauch von 3 Durchstechflaschen à 200 mg entspricht. Der pU setzt für den Gesamtverbrauch korrekterweise 1 Packung mit 10 Durchstechflaschen à 200 mg als zweckmäßigste und wirtschaftlichste Variante an. Für Fludarabin berechnet der pU einen Verbrauch pro Gabe

von 57,3 mg, was einem Verbrauch von 2 Durchstechflaschen à 50 mg entspricht. Der pU setzt hierfür 6 Packungen mit jeweils 1 Durchstechflasche à 50 mg als zweckmäßigste und wirtschaftlichste Variante an. Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Fludarabin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2024 wieder. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Cyclophosphamid stimmen mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2024 überein.

Der pU setzt die Kosten für die Verabreichung der Infusion für Cyclophosphamid und Fludarabin nicht an. Er veranschlagt für beide Wirkstoffe jeweils Kosten gemäß Hilfstaxe auf Grundlage eines Zuschlags von 100 € je Zubereitung. Die Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [24,25].

Für den Fall einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC macht der pU keine Angaben.

Der pU weist darauf hin, dass die Kosten für die gemäß Fachinformation von Ciltacabtagene Autoleucler [1] empfohlene Prämedikation (Paracetamol sowie Diphenhydramin oder ein alternatives H1-Antihistaminikum) bereits von der pauschalierten stationären Vergütung (diagnosebezogene Fallgruppe [DRG]) im Rahmen der Anwendung von Ciltacabtagene Autoleucler umfasst sind. Dies ist im Abgleich mit Abschnitt 5.1 der Fachinformation [1] nachvollziehbar. Jedoch ist darauf hinzuweisen, dass die Prämedikation auch ambulant erfolgen kann.

Laut pU sind die stationär anfallenden Kosten für die Therapie mit Ciltacabtagene Autoleucler nicht bewertbar, da der DRG-Fallpauschalenkatalog die Behandlung mit einer CAR-T-Zelltherapie bzw. die Behandlung mit diesem Wirkstoff bisher nicht mit einer spezifischen DRG abbildet. Somit sei nicht explizit festgelegt, über welche DRG diese Leistungen im vorliegenden Anwendungsgebiet abgerechnet werden. Zudem könnten die DRG-Kosten pro Patientin bzw. Patient variieren. Dies ist korrekt, denn je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, ggf. erfolgter Beatmungstunden und der Verweildauer können sich unterschiedliche Schweregrade der DRG ergeben, die zu unterschiedlichen Bewertungsrelationen und folglich zu unterschiedlichen DRG-Erlösen führen. Allerdings ist nicht die Prozedur allein (CAR-T-Zell-Therapie) die Grundlage für die Bestimmung der DRG, sondern ebenfalls die Diagnose (hier das multiple Myelom). Zudem kann für Ciltacabtagene Autoleucler zusätzlich zum DRG-Erlös sowie dem krankenhausindividuellen NUB-Entgelt für die Kosten des Arzneimittels (siehe Abschnitt II 2.3) ein krankenhausindividuell zu vereinbarendes Entgelt (unbewertetes Zusatzentgelt ZE2024-220 [26]) für den Zusatzaufwand, der bei Behandlung mit Gabe von CAR-T-Zellen entsteht, vereinbart werden. Dies wird vom pU nicht berücksichtigt.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Für Ciltacabtagene Autoleucl ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 286 326,65 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten ohne Mehrwertsteuer bei Direktbezug durch das Krankenhaus, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe einer ambulanten LDC.

Die Arzneimittelkosten ohne Mehrwertsteuer sind plausibel.

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Cyclophosphamid und Fludarabin können von den Angaben des pU abweichen. Für den Fall einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC macht der pU keine Angaben. Für die empfohlene Prämedikation ist darauf hinzuweisen, dass diese auch ambulant erfolgen kann.

Im Rahmen der stationären Gabe von Ciltacabtagene Autoleucl fallen weitere Kosten an, die in Form einer pauschalierten Vergütung (DRG-Erlös) abgerechnet werden können, die der pU nicht berücksichtigt. Der pU berücksichtigt zudem nicht, dass für die „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ (NUB-Status 1) für das Jahr 2024 ergänzend zu einem krankenhausesindividuellen NUB-Entgelt für die Kosten des Arzneimittels auch ein NUB-Entgelt für den Zusatzaufwand vereinbart werden kann.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Ciltacabtagene Autoleucel	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben, darunter ein Immunmodulator und ein Proteasominhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind	285 000	726,65	600,00	286 326,65	Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die vom pU berücksichtigten Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Cyclophosphamid und Fludarabin können abweichen. Für den Fall einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC macht der pU keine Angaben. Für die empfohlene Prämedikation ist darauf hinzuweisen, dass diese auch ambulant erfolgen kann. Im Rahmen der stationären Gabe von Ciltacabtagene Autoleucel fallen weitere Kosten an, die in Form einer pauschalierten Vergütung (DRG-Erlös) abgerechnet werden können, die der pU nicht berücksichtigt. Der pU berücksichtigt zudem nicht, dass für die „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ (NUB-Status 1) für das Jahr 2024 ergänzend zu einem krankenhausindividuellen NUB-Entgelt für die Kosten des Arzneimittels auch ein NUB-Entgelt für den Zusatzaufwand vereinbart werden kann.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
patientenindividuelle Therapie ^b	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben, darunter ein Immunmodulator und ein Proteasominhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind	patientenindividuell unterschiedlich ^c				Abweichend von der Angabe des pU wäre eine Quantifizierung der Kosten je Therapieoption möglich gewesen.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason ▫ Daratumumab + Carfilzomib + Dexamethason ▫ Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason ▫ Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason ▫ Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit mindestens 2 Vortherapien) ▫ Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit mindestens 2 Vortherapien) ▫ Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind) ▫ Pomalidomid + Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist und die mindestens 4 						

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<ul style="list-style-type: none"> ▫ Vortherapien erhalten haben) ▫ Carfilzomib + Dexamethason ▫ Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason (nur für Personen, die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben) ▫ Bortezomib + pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist und die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben) ▫ Bortezomib + Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist und die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben) ▫ Daratumumab Monotherapie (nur für mindestens 3-fach refraktäre Personen, für die eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben) ▫ Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens 3-fach refraktäre Personen, für die eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet ist und die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben) ▫ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mindestens 3-fach refraktäre Personen, für die eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet ist und die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben) ▫ Hochdosistherapie mit autologer SZT (nur für Personen nach 1 Vortherapie, für die eine autologe SZT geeignet ist; nach Erreichen einer Remission) ▫ Hochdosistherapie mit allogener SZT (nur für Personen nach 1 Vortherapie, für die eine allogene SZT geeignet ist; nach Erreichen einer Remission) <p>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 für eine SZT</p> <p>c. Der pU liefert keine Angaben für die Hochdosistherapie mit autologer bzw. allogener SZT.</p> <p>CAR: chimärer Antigenrezeptor; CD: Cluster of Differentiation; DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; NUB: neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SZT: Stammzelltransplantation; T-Zellen: Thymus-Zellen</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass aufgrund der begrenzten Informationen zu potenziell limitierenden Einflussfaktoren keine belastbare Quantifizierung der zu erwartenden Versorgungsanteile möglich ist.

Der pU führt die in Abschnitt 4.3 in Verbindung mit Abschnitt 6.1 der Fachinformation von Ciltacabtagene Autoleucl [1] genannten Kontraindikationen auf und verweist demgemäß auch auf die zu beachtenden Kontraindikationen gegen die LDC mit Fludarabin und Cyclophosphamid. Da keine Daten zu den Anteilen an Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen vorliegen, geht der pU davon aus, dass die ermittelte GKV-Zielpopulation hierdurch nicht eingeschränkt wird. Es sei dennoch nicht davon auszugehen, dass alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet mit Ciltacabtagene Autoleucl behandelt werden.

Der pU weist ebenso darauf hin, dass Ciltacabtagene Autoleucl gemäß Fachinformation [1] zur ausschließlichen Verwendung in qualifizierten Behandlungszentren bestimmt ist und als 1-malige Infusion erfolgt und insofern keine Therapieabbrüche bei der Ermittlung der Versorgungsanteile zu berücksichtigen sind.

Zudem liegen keine Daten vor, die einen Rückschluss auf den Einfluss der Patientenpräferenzen auf die Versorgungsanteile zulassen würden.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Janssen-Cilag International. Fachinformation CARVYKTI Infusionsdispersion; Stand: Juli 2024. 2024.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Prävalenz des Multiplen Myeloms; Fallzahlen. Jahre 2015-2019 [online]. 2022 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Prävalenz des Multiplen Myeloms; Fallzahlen; Jahre 2010-2019 [online]. 2022 [Zugriff: 23.04.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
4. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
5. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Online-Jahresbericht [online]. 2023 [Zugriff: 19.03.2024]. URL: <https://www.gekid.de/uebersicht>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pomalidomid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung: A15-42) [online]. 2015 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a15-42_pomalidomid_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Carfilzomib – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V (Dossierbewertung: G15-16) [online]. 2016 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/g15-16_carfilzomib_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Carfilzomib (multiples Myelom, Kombination mit Dexamethason allein) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V (Dossierbewertung: G16-11) [online]. 2016 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/g16-11_carfilzomib_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung: A18-66) [online]. 2018 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-66_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

10. Dimopoulos MA, Moulopoulos A, Smith T et al. Risk of Disease Progression in Asymptomatic Multiple Myeloma. *Am J Med* 1993; 94(1): 57-61.
[https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90120-E](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90120-E).
11. Kyle AR, Remstein ED, Therneau TM et al. Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2582-2590.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa070389>.
12. TriNetX Oncology. Bestimmung der Zielpopulation von Ciltacabtagene Autoleucl (Cilta-Cel) im neuen Anwendungsgebiet in der Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind, zur Unterstützung einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V anhand von Daten aus dem TherapieMonitor Multiples Myelom. 2024.
13. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-August 2024 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1); Stand: 2. September 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Februar_2024.pdf.
14. Destatis. Bevölkerungsstand; Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024 (Stand: 9. Juli 2024) [online]. 2024 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#>.
15. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom; Langversion 1.0, 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
16. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Inzidenz des Multiplen Myeloms; Fallzahlen; Jahre 2010-2019 [online]. 2022 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
17. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.

18. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 4 BPfIV für 2024; Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2024 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/13630/file/Aufstellung_Informationen_NUB_PEPP_2024.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axicabtagen-Ciloleucl [online]. 2019 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5742/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucl_D-406_D-416_TrG.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucl Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. 2020 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6853/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucl_DLBCCL_D-530_TrG.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten) [online]. 2021 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7740/2021-08-05_AM-RL-XII_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_D-633_TrG.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Idecabtagen vicleucl (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) [online]. 2022 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8579/2022-06-16_AM-RL-XII_Idecabtagen%20vicleucl_D-779_TrG.pdf.
23. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known; 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-311; discussion 312-303.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.

25. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen; Stand: 1. März 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.

26. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; aG-DRG-Version 2024 und Pflegeerlöskatalog 2024 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/13673/file/Fallpauschalenkatalog%202024_2024-02-23.pdf.