

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Ciltacabtagene Autoleucel (CARVYKTI®)*

Johnson & Johnson

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 27.11.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	18
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	35
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	41
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	43

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens .....	18
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	41
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	42

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCMA	B-Cell Maturation Antigen (B-Zell-Reifungs-Antigen)
Bzw.	Beziehungsweise
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CAR-T	Chimärer Antigen Rezeptor T-Zell
CR	Complete Response
CRS	Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom)
d. h.	Das heißt
DPd	Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
D-VMP	Daratumumab, Bortezomib, Melphalan und Prednison
EMA	European Medicine Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D VAS	EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale
G-BA	G-BA
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-Host-Erkrankung
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HR	Hazard Ratio
ICANS	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom
IMiD	Immunmodulator
KI	Konfidenzintervall
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MySim-Q	Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire
NE	Nicht erreicht
PFS	Progressionsfreie Überlebenszeit
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PI	Proteasom-Inhibitor

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PRO-CTCAE	Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events
PT	Preferred Term
PVd	Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
SMM	Smouldering Myelom
SOC	System Organ Class
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse
ZNS	Zentralnervensystem

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Janssen-Cilag GmbH (örtlicher Vertreter)
<b>Anschrift:</b>	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Janssen-Cilag International NV
<b>Anschrift:</b>	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Ciltacabtagene Autoleucel
<b>Handelsname:</b>	CARVYKTI®
<b>ATC-Code:</b>	L01XL05
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	50111
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	17594593
<b>ICD-10-GM-Code</b>	C90.00 C90.01
<b>Alpha-ID</b>	I115395: Anaplastisches Plasmozytom I110218: Bence-Jones-Plasmozytom I21324: Hupert-Krankheit I11396: IgG [Immunglobulin G] -Plasmozytom I21326: Kahler-Buzzolo-Krankheit I21325: Kahler-Krankheit I21323: Malignes Plasmom I116106: Medulläres Plasmozytom I96470: Monostotisches Plasmazellenmyelom I21327: Morbus Kahler I94178: Multipler Plasmazelltumor I21328: Multiples Myelom I21320: Multiples Plasmazellenmyelom I64265: Multiples Plasmozytom I24347: Myelom I18647: Myelomatose I21329: Myelozytom

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>I116107: Plasmazellmyelom</p> <p>I21321: Reticulosis plasmacellularis</p> <p>I21322: Retikulosarkom mit plasmazellulärer Differenzierung</p> <p>I31055: Hupert-Krankheit in kompletter Remission</p> <p>I31063: IgA [Immunglobulin A]-Plasmozytom in kompletter Remission</p> <p>I31064: IgG [Immunglobulin G]-Plasmozytom in kompletter Remission</p> <p>I31057: Kahler-Buzzolo-Krankheit in kompletter Remission</p> <p>I31056: Kahler-Krankheit in kompletter Remission</p> <p>I31054: Malignes Plasmom in kompletter Remission</p> <p>I116108: Medulläres Plasmozytom in kompletter Remission</p> <p>I31058: Morbus Kahler in kompletter Remission</p> <p>I31059: Multiples Myelom in kompletter Remission</p> <p>I31051: Multiples Plasmazellenmyelom in kompletter Remission</p> <p>I31062: Myelom in kompletter Remission</p> <p>I31050: Myelomatose in kompletter Remission</p> <p>I31060: Myelozytom in kompletter Remission</p> <p>I116109: Plasmazellmyelom in kompletter Remission</p> <p>I31061: Plasmozytom in kompletter Remission</p> <p>I31052: Reticulosis plasmacellularis in kompletter Remission</p> <p>I31053: Retikulosarkom mit plasmazellulärer Differenzierung in kompletter Remission</p>
--	---

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
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.	Decision Date: 19. April 2024 Notification Date: 22. April 2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet <sup>a</sup>	Nicht zutreffend
<sup>a</sup> Der Zulassungstext der Erstzulassung ist mit Inkrafttreten des neuen Anwendungsgebietes entfallen und das bestehende Anwendungsgebiet geht in das neue Anwendungsgebiet ein.	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom, mindestens 1 Vortherapie, Lenalidomid-refraktär	<p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <sup>c</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Patienten mit mindestens zwei Vortherapien)</li> <li>• Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> <li>• Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</li> <li>• <u>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</u></li> <li>• Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</li> <li>• Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Patienten mit mindestens zwei Vortherapien)</li> <li>• <u>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Patienten, die auf einen CD38-Antikörper refraktär sind)</u></li> <li>• Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</li> <li>• Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		<ul style="list-style-type: none"><li>• Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Patienten, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</li><li>• Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mindestens doppelt-refraktäre Patienten, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</li><li>• Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Patienten, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</li><li>• Daratumumab Monotherapie (nur für mindestens dreifach refraktäre Patienten, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</li><li>• Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens dreifach-refraktäre Patienten, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</li><li>• Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mindestens dreifach-refraktäre Patienten, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</li></ul>
--	--	--

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		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.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Es handelt sich um die gemäß Modul 3 abgeleitete zVT.</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

J&J nahm am 26.09.2019, 06.10.2023 und 11.09.2024 für den Wirkstoff Ciltacel in der Indikation erwachsener Patienten mit rezidiviertem und Lenalidomid-refraktärem Multiplem Myelom nach § 8 AM-NutzenV drei Beratungsgespräche beim G-BA in Anspruch (Vorgangsnummern 2019-B-173, 2023-B-191, 2024-B-173. Eine Übersicht zu den festgelegten zVT findet sich in Modul 5.

Im letzten Beratungsgespräch vom 11.09.2024 hat der G-BA das gegenständliche Anwendungsgebiet in zwei Teilpopulationen unterteilt und hierfür folgende zVT festgelegt:

*Teilpopulation a)*

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die ein bis drei vorhergehende Therapien erhalten haben, auf die letzte Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und refraktär gegenüber Lenalidomid sind; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mind. 2 Vortherapien)
- 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 (nur für Personen mit mind. 2 Vortherapien)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (nur für Personen mit 1 Vortherapie, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind; nach Erreichen einer Remission)
- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation (nur für Personen mit 1 Vortherapie, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind; nach Erreichen einer Remission)

unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Eignung für eine Stammzelltransplantation.

*Teilpopulation b)*

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 4 vorhergehende Therapien erhalten haben, auf die letzte Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und refraktär gegenüber Lenalidomid sind; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor.

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- 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
- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Daratumumab Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind)



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind)

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.

J&J folgt in weiten Teilen der vom G-BA festgelegten zVT, aber weicht in zwei Punkten ab: Dies betrifft zum einen die Unterteilung des Anwendungsgebietes in zwei Teilpopulationen und zum anderen den Einschluss der Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation als zVT-Option.

Unterteilung des Anwendungsgebietes in zwei Teilpopulationen

Im Kontext der aktuellen Leitlinienempfehlungen erachtet J&J eine Aufteilung des Anwendungsgebietes auf Basis der Anzahl der vorhergehenden Therapien als nicht sachgerecht. Weder die S3-Leitlinie noch die im Oktober 2024 erschienene Onkopedia-Leitlinie richten ihre Therapieempfehlungen hiernach aus. Während die Therapiewahl gemäß S3-Leitlinie von der Anzahl der Rezidive abhängt, sind laut Onkopedia-Leitlinie einzig die Art der in der Vorbehandlung eingesetzten Arzneimittel sowie Refraktärität hierauf entscheidend.

Die Empfehlungen der aktualisierten Onkopedia-Leitlinie spiegeln sich bereits in den Aussagen der Fachgesellschaften in den Stellungnahmeverfahren zum Beratungsgespräch von Ciltacel (2024-B-173) sowie des Nutzenbewertungsverfahrens von Idecabtagen vicleucel (Idecel, Vorgangsnummer 2024-04-01-D-1057) wider und werden im entsprechenden Beschluss vom 19.09.2024 reflektiert. In diesem sieht der G-BA von einer Aufteilung nach Teilpopulationen ab und legt eine zVT für das gesamte Anwendungsgebiet fest. Dabei werden Kriterien für den Einsatz von Therapien, die nicht für alle Patienten im Anwendungsgebiet infrage kommen, in Klammern hinter der jeweiligen Therapie genannt.

Im Einklang mit den aktuellen Leitlinienempfehlungen sowie mit dem zuletzt erfolgten Beschluss zu Idecel wählt J&J eine zVT für das gesamte Anwendungsgebiet. Dieses Vorgehen entspricht nicht nur dem zuvor erläuterten allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, sondern gewährleistet darüber hinaus eine einheitliche Bewertung gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV, wonach für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zVT heranzuziehen ist.

Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation als zVT-Option

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aus Sicht von J&J stellt eine Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation keine zVT im Anwendungsgebiet dar. Zwar ist prinzipiell auch der Einsatz einer Stammzelltransplantation im Rezidiv möglich. Gemäß S3-Leitlinie sollen transplantationsfähige Patienten im ersten Rezidiv über die Chancen und Risiken einer (erneuten) autologen (oder allogenen) Transplantation beraten werden, jedoch erachtet J&J diese als keine regelhafte, sondern nur in Einzelfällen einzusetzende Therapieoption. Bestätigt wird dies durch die Onkopedia-Leitlinie, nach der der Einsatz von autologen Stammzelltransplantationen im Rezidiv im Einzelfall erwogen werden kann, beispielsweise bei langem Ansprechen auf die erste Hochdosistherapie oder fehlenden alternativen therapeutischen Optionen. Die Onkopedia-Leitlinie verweist dabei auf die randomisierten Langzeitdaten der ReLapsE Studie der German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG). Diese zeigen nach mehr als acht Jahren Beobachtungszeit, dass eine autologe Stammzelltransplantation im rezidierten Myelom selbst gegenüber einer Zweifachkombination weder beim progressionsfreien Überleben noch beim Gesamtüberleben überlegen ist. Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) als Herausgeberin der Onkopedia-Leitlinie erwähnt in ihrer Stellungnahme im Beratungsverfahren 2024-B-173 den Einsatz einer Stammzelltransplantation bei rezidierten und refraktären Patienten mit Multiplem Myelom unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und der deutschen Versorgungspraxis nicht. Der Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation im Rezidiv ist laut Onkopedia-Leitlinie unklar und wird derzeit in einer Erprobungsstudie des G-BA untersucht.

Im vorliegenden Dossier zieht J&J eine patientenindividuelle Therapie als Komparator für die dargestellten, vergleichenden Analysen heran. Die eingesetzten Therapien entsprechen dabei den aktuellen Leitlinienempfehlungen und den zuletzt beschlossenen zVT im Anwendungsgebiet.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Ciltacel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet werden anhand der multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, offenen Phase III-Studie CARTITUDE-4 abgeleitet.

Tabelle 1-7: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

<b>Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie CARTITUDE-4 (Ciltacel vs. DPd/PVd)</b>
<b>2. Datenschnitt (01.05.2024)</b>
Gesamtbewertung <b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
Mortalität <b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
<b>Gesamtüberleben</b>
NE vs. NE Monate HR=0,55 [0,39; 0,79]; p=0,0011
Morbidität <b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
<b>Progressionsfreies Überleben</b>
NE vs. 11,79 Monate HR=0,39 [0,30; 0,51]; p<0,0001
<b>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</b>
NE vs. 13,37 Monate HR=0,34 [0,26; 0,46]; p<0,0001
<b>EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung</b>
NE vs. NE HR=0,82 [0,43; 1,56]; p=0,5475
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung</b>
<b>Fatigue</b>
NE vs. NE HR=0,59 [0,41; 0,85]; p=0,0050
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>
NE vs. NE

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie CARTITUDE-4 (Ciltacel vs. DPd/PVd)</b>
<b>2. Datenschnitt (01.05.2024)</b>
HR=0,48 [0,26; 0,89]; p=0,0208
<b><i>Dyspnoe</i></b>
NE vs. NE HR=0,43 [0,28; 0,69]; p=0,0004
<b><i>Obstipation</i></b>
NE vs. NE HR=0,38 [0,23; 0,63]; p=0,0002
<b>MySim-Q Total Symptom Score – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung</b>
NE vs. NE HR=0,24 [0,09; 0,68]; p=0,0068
<b>PGIS – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung</b>
NE vs. NE HR=0,50 [0,26; 0,98]; p=0,0431
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
<b>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung</b>
<b><i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i></b>
44,98 Monate vs. NE HR=0,42 [0,27; 0,67]; p=0,0002
<b><i>Physische Funktion</i></b>
NE vs. NE HR=0,39 [0,23; 0,65]; p=0,0003
<b><i>Rollenfunktion</i></b>
NE vs. 37,06 Monate HR=0,50 [0,34; 0,75]; p=0,0007
<b><i>Emotionale Funktion</i></b>
NE vs. NE HR=0,57 [0,32; 1,00]; p=0,0499
<b><i>Kognitive Funktion</i></b>
NE vs. NE HR=0,42 [0,28; 0,64]; p<0,0001
<b>MySim-Q Total Impact Score – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung</b>
NE vs. NE HR=0,61 [0,32; 1,19]; p=0,1453
<b>Verträglichkeit Weder Zusatznutzen noch Schaden</b>
<b>Gesamtraten</b>
<b><i>Jegliche UE</i></b>
0,36 vs. 0,30 Monate HR=0,86 [0,71; 1,06]; p=0,1535
<b><i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i></b>
0,85 vs. 0,82 Monate HR=0,94 [0,77; 1,16]; p=0,5801

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie CARTITUDE-4 (Ciltacel vs. DPd/PVd)</b>
<b>2. Datenschnitt (01.05.2024)</b>
<b>Schwerwiegende UE</b>
NE vs. 31,44 Monate HR=1,07 [0,80; 1,42]; p=0,6589
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)</b>
NE vs. NE HR=0,47 [0,18; 1,21]; p=0,1163
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</b>
NE vs. NE HR=0,42 [0,04; 4,18]; p=0,4624
<b>UE von besonderem Interesse (Sekundärmalignome)</b>
<b>Jegliche UE</b>
NE vs. NE HR=0,97 [0,56; 1,69]; p=0,9114
<b>UE von besonderem Interesse (Zytokin-Freisetzungssyndrom)</b>
<b>Jegliche UE</b>
0,26 Monate n/N=151/196 (77,0%)
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</b>
NE n/N=7/196 (3,6%)
<b>Schwerwiegende UE</b>
NE n/N=0/196 (0,0%)
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)</b>
NE n/N=0/196 (0,0%)
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</b>
NE n/N=0/196 (0,0%)
<b>UE von besonderem Interesse (Neurotoxizität)</b>
<b>Jegliche UE</b>
NE n/N=46/196 (23,5%)
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</b>
NE n/N=9/196 (4,6%)
<b>Schwerwiegende UE</b>
NE n/N=0/196 (0,0%)
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)</b>
NE n/N=0/196 (0,0%)
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</b>
NE n/N=0/196 (0,0%)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie CARTITUDE-4 (Ciltacel vs. DPd/PVd)</b>
<b>2. Datenschnitt (01.05.2024)</b>
<b>Sonstige statistisch signifikante UE aus SOC und PT</b>
<b><i>PT Thrombozytopenie</i></b>
<b><i>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i></b>
NE vs. NE HR=2,34 [1,61; 3,41]; p<0,0001
<b><i>PT Anämie</i></b>
<b><i>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i></b>
NE vs. NE HR=2,79 [1,82;4,26]; p<0,0001
<b><i>PT Lymphopenie</i></b>
<b><i>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i></b>
NE vs. NE HR=1,81 [1,11; 2,96]; p=0,0176
<b><i>PT Leukopenie</i></b>
<b><i>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i></b>
NE vs. NE HR=2,62 [1,26; 5,45]; p=0,0102
<b><i>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i></b>
<b><i>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i></b>
NE vs. NE HR=2,21 [1,14; 4,30]; p=0,0188
<b><i>SOC Erkrankungen des Immunsystems</i></b>
<b><i>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i></b>
NE vs. NE HR=10,44 [2,44; 44,70]; p=0,0016
<b><i>PT Hypogammaglobulinämie</i></b>
<b><i>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i></b>
NE vs. NE HR=8,30 [1,917; 33,13]; p=0,0048
<b><i>SOC Psychiatrische Erkrankungen</i></b>
<b><i>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i></b>
NE vs. NE HR=0,23 [0,07; 0,80]; p=0,0214
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EMA: European Medicines Agency; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MySIIm-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; NE: Nicht erreicht, PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term, PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: System Organ Class, SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschte Ereignisse.

**Ergebnisse Nutzenkategorie Mortalität**

### Gesamtüberleben

Im Endpunkt *Gesamtüberleben* zeigen die Ergebnisse des 2. Datenschnittes der Studie CARTITUDE-4 mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33,64 Monaten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu der Therapie mit DPd bzw. PVd. Im Vergleich der jeweiligen Studienarme ergibt sich eine statistisch signifikante und sehr deutliche Reduktion des Sterberisikos um 45 % (HR=0,55 [0,39; 0,79]; p=0,0011). In der Gesamtschau zeigt sich ein nachhaltiger signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Ciltacel gegenüber dem Kontrollarm im Endpunkt *Gesamtüberleben*, der konsistent mit den vorherigen Datenschnitten ist. Das mediane Gesamtüberleben wird in keinem der Studienarme erreicht.

### **Ergebnisse Nutzenkategorie Morbidität**

#### EQ-5D VAS

Die *VAS* des patientenberichteten generischen Fragebogens *EQ-5D* ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren. In der Studie CARTITUDE-4 wird im Endpunkt *EQ-5D VAS* in der *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

#### EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Die *Symptomskalen* des patientenberichteten Fragebogens *EORTC QLQ-C30* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Symptomatik zu detektieren. In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich in der *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung* der Symptome *Schmerz, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe* und *Obstipation* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel.

#### *Fatigue*

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung auf der Symptomskala *Fatigue* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 41% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,59 [0,41; 0,85]; p=0,0050). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Der Vorteil weist eine hohe Konsistenz zu den ergänzend dargestellten Ergebnissen zum patientenberichteten Fragebogen PRO-CTCAE auf. Diese zeigen, dass das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung im schlimmsten Schweregrad des Symptoms *Fatigue* zu erleiden, unter Ciltacel im Vergleich zu einer Therapie mit DPd bzw. PVd um 47% sinkt (HR=0,53 [0,35; 0,79]; p=0,0018). Auch das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung der Beeinträchtigung des Alltags durch das Symptom *Fatigue* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 42% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,58 [0,35; 0,96]; p=0,0332).

Gemäß S3-Leitlinie ist *Fatigue* das häufigste belastende Symptom, das die Lebensqualität der Patienten mit einem Multiplem Myelom einschränkt. Dieses Symptom (und weitere)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bestmöglich zu behandeln und zu lindern, fördert die Lebensqualität in einer schwierigen und krisenhaften Lebenssituation, wie es die Diagnose eines Multiplen Myeloms darstellt. Fatigue kommt bei fast allen Patienten mit Multiplem Myelom vor und erfordert eine ursachenspezifische und/oder symptomatische Therapie. Die Verringerung des Risikos, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung des Symptoms Fatigue zu erleiden, um 41% stellt daher einen relevanten und bedeutsamen Vorteil der Therapie mit Ciltacel dar.

*Übelkeit und Erbrechen*

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung auf der Symptomskala *Übelkeit und Erbrechen* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 52% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,48 [0,26; 0,89]; p=0,0208). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Der Vorteil weist eine hohe Konsistenz zu den ergänzend dargestellten Ergebnissen zum patientenberichteten Fragebogen PRO-CTCAE auf. Diese zeigen, dass das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung in der Häufigkeit des Symptoms Übelkeit zu erleiden, unter Ciltacel im Vergleich zu einer Therapie mit DPd bzw. PVd um 49% sinkt (HR=0,52 [0,28; 0,96]; p=0,0355).

*Dyspnoe*

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung auf der Symptomskala *Dyspnoe* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 57% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,43 [0,28; 0,69]; p=0,0004). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Der Vorteil weist eine hohe Konsistenz zu den ergänzend dargestellten Ergebnissen zum patientenberichteten Fragebogen PRO-CTCAE auf. Diese zeigen, dass das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung im schlimmsten Schweregrad des Symptoms Atemnot zu erleiden, unter Ciltacel im Vergleich zu einer Therapie mit DPd bzw. PVd um 53% sinkt (HR=0,47 [0,32; 0,68]; p<0,0001).

*Obstipation*

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung auf der Symptomskala *Obstipation* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 62% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,38 [0,23; 0,63]; p=0,0002). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

MySIm-Q Total Symptom Score

Der *Total Symptom Score* des patientenberichteten Fragebogens *MySIm-Q* ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen der Symptommessung zu detektieren. In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich in der *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung des Total Symptom Score* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung des Total Symptom Score zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 76% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,24 [0,09; 0,68]; p=0,0068). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Der Vorteil bestätigt die oben dargestellten Vorteile in den Symptomskalen des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30.

PGIS

Der generische patientenberichtete Fragebogen PGIS ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren. In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich in der *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung* des PGIS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel.

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung des Total Symptom Score zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 50% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,50 [0,26; 0,98]; p=0,0431). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Der Vorteil bestätigt die oben dargestellten Vorteile in den Symptomskalen des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie im MySIm-Q Total Symptom Score.

PFS (ergänzend dargestellt)

Die eigenständige Patientenrelevanz des Endpunktes progressionsfreies Überleben im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren ist umstritten, aufgrund der klinischen Bedeutung des Endpunktes werden die Ergebnisse im vorliegenden Dossier dargestellt. In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich im Endpunkt *PFS* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel.

Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, ist nach Behandlung mit Ciltacel 61% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,39 [0,30; 0,51]; p<0,0001). Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression beträgt unter Behandlung mit DPd bzw. PVd 11,79 Monate und ist unter Behandlung mit Ciltacel nach über 33 Monaten Nachbeobachtung nicht erreicht.

**Ergebnisse Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität**EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Die Skalen zum *Allgemeinen Gesundheitszustand* und die *Funktionsskalen* des patientenberichteten Fragebogens *EORTC QLQ-C30* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu detektieren. In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich in der *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung* in der Skala zum *Allgemeinen Gesundheitszustand* und in den

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Funktionsskalen *Physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *Kognitive Funktion* und *Emotionale Funktion* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel.

*Allgemeiner Gesundheitszustand*

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung des *Allgemeinen Gesundheitszustands* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 55% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR=0,42 [0,27; 0,67]; p=0,0002). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung beträgt nach Behandlung mit Ciltacel 44,98 Monate und unter ist Behandlung mit DPd bzw. PVD nicht erreicht.

*Physische Funktion*

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung auf der Funktionsskala *Physische Funktion* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 61% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVD (HR=0,39 [0,23; 0,65]; p=0,0003). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

*Rollenfunktion*

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung auf der Funktionsskala *Rollenfunktion* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 50% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVD (HR=0,50 [0,34; 0,75]; p=0,0007). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung beträgt unter Behandlung mit DPd bzw. PVD 37,06 Monate und ist nach Behandlung mit Ciltacel nicht erreicht.

*Kognitive Funktion*

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung auf der Funktionsskala *Kognitive Funktion* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 58% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVD (HR=0,42 [0,28; 0,64]; p<0,0001). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

*Emotionale Funktion*

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung auf der Funktionsskala *Emotionale Funktion* zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 43% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVD (HR=0,57 [0,32; 1,00]; p=0,0499). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

MySIm-Q Total Impact Score

Der *Total Impact Score* des patientenberichteten Fragebogens *MySIm-Q* ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren. In der Studie CARTITUDE-4 wird im Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung* des Total Impact Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

## Ergebnisse Nutzenkategorie Verträglichkeit

### Gesamtraten der Verträglichkeit

In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse (*jegliche UE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch führen (mindestens eine bzw. alle Komponenten)*).

### UE auf Ebene der SOC und PT

Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistisch signifikanten unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT dargestellt.

#### *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* in den PT *Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie und Lymphopenie* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zur Therapie mit DPd bzw. PVd.

Anämien sind als unerwünschte Ereignisse charakteristisch bei hämatologischen Erkrankungen und führen bei betroffenen Patienten zu Müdigkeit. Das Auftreten weiterer Zytopenien (Thrombozytopenien, Leukopenien und Lymphopenien) steht im Zusammenhang mit dem Behandlungsablauf (Lymphozytendepletion, Überbrückungstherapie) und dem Wirkmechanismus von CAR-T-Zelltherapien im Allgemeinen. Sie können länger anhalten und führen zu einem erhöhten Infektions- und Blutungsrisiko, sind jedoch ebenfalls gut behandelbar. Da es sich um bekannte und erwartete unerwünschte Ereignisse handelt, liegt bei behandelnden Ärzten entsprechende Erfahrung vor.

#### *SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen*

In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* in der *SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zur Therapie mit DPd bzw. PVd.

Die Ereignisse der *SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen - Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* lassen sich unter anderem den PT Hypophosphatämie, Hyperkalzämie und Hypokaliämie zuordnen. Elektrolytstörungen sind bekannte unerwünschte Ereignisse unter einer CAR-T-Zell Therapie. Dazu zählen u. a. Hyponatriämien, Hypokaliämien, Hypophosphatämien als auch Hyperkalzämien. Bisher konnten keine patientenspezifischen Risikofaktoren identifiziert werden, die mit dem Auftreten von Elektrolytstörungen in Zusammenhang stehen. Je nach Schweregrad kann eine ausbleibende Behandlung problematische Folgen für den Patienten haben. Früherkennung und eine frühzeitige Behandlung unterstützen das

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkungsmanagement. Elektrolytstörungen sind durch die Verabreichung von Natrium- oder Kaliumphosphat bzw. Kochsalzlösung gut behandelbar.

*SOC Erkrankungen des Immunsystems*

In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* in der *SOC Erkrankungen des Immunsystems* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zur Therapie mit DPd bzw. PVd. Hierunter fällt die PT *Hypogammaglobulinämie*, bei der sich ebenfalls ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der *Kategorie Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* zeigt.

Unerwünschte Ereignisse der PT *Hypogammaglobulinämie* sind ein bekanntes unerwünschtes Ereignis unter einer CAR-T-Zell Therapie und traten ausschließlich im CTCAE-Grad 3 oder geringer auf. Immunglobulinwerte werden nach der Infusion mit Ciltacel grundsätzlich engmaschig monitoriert. Hypogammaglobulinämien sind gut behandelbar und können sowohl präventiv als auch reaktiv mittels Immunglobulinsubstitution therapiert werden.

*SOC Psychiatrische Erkrankungen*

In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich ein statistisch signifikantes verringertes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* in der *SOC Psychiatrische Erkrankungen* nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zur Therapie mit DPd bzw. PVd.

Das reduzierte Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* in der *SOC Psychiatrische Erkrankungen* lässt sich insbesondere auf die geringe Anzahl an Ereignissen in der PT *Schlaflosigkeit* nach der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zur Therapie mit DPd bzw. PVd zurückführen. Schlaflosigkeit ist eine häufig bis sehr häufig auftretende Nebenwirkung unter der Therapie mit Daratumumab, Pomalidomid oder Bortezomib. Sie wird in den Leitlinien als regelmäßig belastend und die Lebensqualität der Patienten einschränkend beschrieben und kann bei längerem Anhalten Ausdruck einer Depression sein.

UE von besonderem Interesse*UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome*

In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Sekundärmalignome*.

*UE von besonderem Interesse - Zytokin-Freisetzungssyndrom*

In der Studie CARTITUDE-4 wird der Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Zytokin-Freisetzungssyndrom* einarmig erhoben. Im Behandlungsarm mit Ciltacel tritt bei 77% der Patienten (n/N=151/196) ein UE von besonderem Interesse - Zytokin-Freisetzungssyndrom auf. Bei diesen Ereignissen handelt es sich überwiegend um nicht schwere UE. Bei 3,6% der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten (n/N=7/196) trat ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) auf. In der Studie CARTITUDE-4 traten keine Fälle von schwerwiegenden Zytokin-Freisetzungssyndromen auf.

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom ist ein für den Einsatz von CAR-T-Zellen charakteristisches und bekanntes unerwünschtes Ereignis, welches mit dem Wirkmechanismus assoziiert ist. Es wird regelhaft unter allen CAR-T-Zelltherapien beobachtet und kann in unterschiedlichen Schweregraden auftreten. Die Symptome umfassen Fieber, Hypotonie und Hypoxie. Die behandelnden Ärzte wie auch Patienten sind über entsprechende Schulungsmaterialien sensibilisiert für eine Überwachung im Hinblick auf frühe Anzeichen. Zur Linderung des Zytokin-Freisetzungssyndroms wird Tocilizumab mittlerweile bereits frühzeitig eingesetzt. Alle medizinischen Einrichtungen, die Ciltacel verabreichen, müssen gemäß obligatorischer Schulungsmaterialien Vorkehrungen zur ggf. notwendigen Behandlung treffen. Bei ersten Anzeichen soll eine Hospitalisierung des Patienten erfolgen, um auf einen etwaigen schweren Verlauf unmittelbar reagieren zu können.

*UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität*

In der Studie CARTITUDE-4 wird der Endpunkt UE von besonderem Interesse – Neurotoxizität einarmig erhoben. Im Behandlungsarm mit Ciltacel tritt bei 23,5% der Patienten (n/N=46/196) ein UE von besonderem Interesse - Neurotoxizität auf. Bei diesen Ereignissen handelt es sich überwiegend um nicht schwere UE. Bei 4,6% der Patienten (n/N=9/196) trat eine schwere Neurotoxizität (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) auf.

Ein bekanntes unerwünschtes Ereignis, welches als Erkrankung des Nervensystems klassifiziert wird und häufig unter CAR-T-Zelltherapien auftritt, stellt das ICANS dar. Mögliche kurzfristige Symptome umfassen Aphasie, langsames Sprechen, Dysgraphie, Enzephalopathie, einen depressiven und konfusen Bewusstseinszustand; längerfristig können Bewusstseins-, Koordinations-, Bewegungs- oder Gleichgewichtsstörungen, mentale Beeinträchtigungen, Hirnnervenstörungen und periphere Neuropathien auftreten.

Weitere unerwünschte Ereignisse stellen Bewegungsstörungen und neurokognitive Toxizitäten (Movement and Neurocognitive Toxicity; MNT) mit parkinsonähnlichen Symptomen dar. In der Studie CARTITUDE-4 trat ein Fall von Parkinsonismus des Toxizitätsgrads 1 auf. Risikofaktoren für das Auftreten von MNT umfassen eine Kombination aus einer hohen Tumorlast, CRS  $\geq 2$  oder ICANS nach Ciltacel Infusion sowie einer starken Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen. Nach erfolgreicher Implementierung von Strategien zur Monitorierung und Behandlung von Patienten mit MNT, konnte die Inzidenz von MNT im gesamten Ciltacel Studienprogramm von 5% auf unter 1% reduziert werden.

Seit der Durchführung der pivotalen Studie CARTITUDE-1 hat sich der Umgang mit neurologischen Nebenwirkungen in der Versorgung insgesamt deutlich weiterentwickelt. Durch eine Überwachung im Hinblick auf erste Anzeichen und unmittelbare Behandlung

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

können etwaige Symptome und schwere Verläufe stark reduziert werden. Die behandelnden Ärzte sind über entsprechende Schulungsmaterialien und weiterführende Informationen in der Fachinformation zu Ciltacel sensibilisiert und erfahren im Umgang mit diesen Ereignissen.

PRO-CTCAE (ergänzend dargestellt)

Der patientenberichtete Fragebogen *PRO-CTCAE* ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren. In der Studie CARTITUDE-4 zeigt sich in der Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung in den Skalen *Übelkeit (Häufigkeit)*, *Atemnot (Schweregrad)*, *Schwindel (Schweregrad)*, *Kopfschmerzen (Häufigkeit)* und *Fatigue (Schweregrad, Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten)* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel. Die Vorteile weisen eine hohe Konsistenz zu den oben dargestellten Ergebnissen zu den Symptomskalen des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 auf.

*Übelkeit (Häufigkeit)*

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung der Häufigkeit des Symptoms Übelkeit zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 49% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR= 0,51 [0,28; 0,96]; p=0,0355). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

*Atemnot (Schweregrad)*

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung im Schweregrad des Symptoms Atemnot zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 54% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (HR= 0,46 [0,32; 0,68]; p<0,0001). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung beträgt unter Behandlung mit DPd bzw. PVd 29,34 Monate und ist nach Behandlung mit Ciltacel nicht erreicht.

*Schwindel (Schweregrad)*

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung im Schweregrad des Symptoms Schwindel zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 65% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (0,35 [0,21; 0,59]; p<0,0001). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

*Kopfschmerzen (Häufigkeit)*

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung in der Häufigkeit des Symptoms Kopfschmerzen zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 57% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (0,44 [0,27; 0,70]; p=0,0006). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung beträgt nach Behandlung mit Ciltacel 39,92 Monate und ist unter Behandlung mit DPd bzw. PVd nicht erreicht.

*Fatigue (Schweregrad, Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Risiko, eine erstmalige bestätigte Verschlechterung im Schweregrad bzw. in der Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Symptoms Fatigue zu erfahren, ist nach Behandlung mit Ciltacel 47% bzw. 42% geringer als unter Behandlung mit DPd bzw. PVd (0,53 [0,35; 0,79];  $p=0,0018$  bzw. 0,58 [0,35; 0,96];  $p=0,0332$ ). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	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.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Mortalität

Aus dem zunehmenden Einsatz von Lenalidomid in der Versorgung, insbesondere in der Erstlinientherapie, hat sich mit der Indikation des Lenalidomid-refraktären Multiplen Myeloms eine distinkte Patientenpopulation mit einer schlechten Prognose entwickelt, die sich durch einen hohen ungedeckten Bedarf charakterisiert. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist ein zentrales Therapieziel in der Behandlung dieses Patientenkollektivs, das im Vergleich zu Patienten, die nicht refraktär gegenüber Lenalidomid sind, eine noch ungünstigere Überlebensprognose aufweist.

Im Endpunkt *Gesamtüberleben* zeigen die Ergebnisse des 2. Datenschnittes der Studie CARTITUDE-4 mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33,64 Monaten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu der Therapie mit DPd bzw. PVd. Im Vergleich der jeweiligen Studienarme ergibt sich eine statistisch signifikante und sehr deutliche Reduktion des Sterberisikos um 45 % (HR=0,55 [0,39; 0,79]; p=0,0011). In der Gesamtschau zeigt sich ein nachhaltiger signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Ciltacel gegenüber dem Kontrollarm im Endpunkt *Gesamtüberleben*, der konsistent mit den vorherigen Datenschnitten ist. Das mediane Gesamtüberleben wird in keinem der Studienarme erreicht.

Dieses Ergebnis wird in der ergänzend dargestellten Sensitivitätsanalyse bestätigt. Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* zeigt sich unter Zuschnitt der CARTITUDE-4 Studienpopulation auf das exakte Label (Ausschluss von 6 Patienten mit einer Krankheitsprogression nach der letzten Therapielinie) sowie auf die durch den G-BA definierte Einschränkung für PVd (Ausschluss von 3 PVd-Patienten im Kontrollarm die nicht CD-38 refraktär sind) eine statistisch signifikante und sehr deutliche Reduktion des Sterberisikos um 46 % (HR=0,54 [0,37; 0,77]; p=0,0008). Das Ergebnis ist konsistent zur Auswertung innerhalb der ITT-Population.

Mit Ciltacel liegt erstmals eine Therapie vor, für die ein Überlebensvorteil bei Lenalidomid-refraktären Patienten gezeigt werden konnte. Weitere verfügbare Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, die monoklonale Antikörper, Proteasom-Inhibitoren und Pomalidomid kombinieren und deren zugrunde liegenden Zulassungsstudien erhebliche Anteile Lenalidomid-refraktärer Patienten umfassen (33%-93%), konnten bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer zwischen 40 und 65 Monaten und Hazard Ratios von 0,78 bis 0,94 bislang keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit vorweisen. Mit Ciltacel hingegen wird eine signifikante Überlebenszeitverlängerung nach einer Nachbeobachtungsdauer von 33,64 Monaten erreicht. Auch die Stärke des Überlebenseffektes mit einem Hazard Ratio von 0,55 (2. Datenschnitt) übertrifft wesentlich die der Dreifachkombinationen in einem Patientenkollektiv, das mit einem Anteil von 100% Lenalidomid-refraktären Patienten eine im Vergleich noch ungünstigere Überlebensprognose aufweist.



---

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Therapieergebnisse im Endpunkt *Gesamtüberleben* unterstreichen den therapeutischen Stellenwert von Ciltacel bei Lenalidomid-refraktären Patienten. Eine Infusion mit Ciltacel führt zu einem signifikanten Überlebensvorteil, der selbst bisher erreichte Effekte bei Patienten, die nicht refraktär gegenüber Lenalidomid sind, übertreffen. Es zeigt sich eine hohe Konsistenz zwischen den Ergebnissen aller bereits erfolgten Datenschnitten zum Endpunkt *Gesamtüberleben*. Aufgrund der robusten Ergebnissicherheit, der deutlichen Verlängerung der Lebensdauer gegenüber der Vergleichstherapie im fortgeschrittenen und refraktären Patientenkollektiv und der dadurch bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ergibt sich für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet für die Nutzenkategorie Mortalität ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

### Morbidität

In der Gesamtschau zeigt sich in der Nutzenkategorie Morbidität eine Überlegenheit von Ciltacel gegenüber der Therapie mit DPd bzw. PVd. Die einmalige Infusion mit Ciltacel führt zu einer signifikanten Verzögerung einer erstmaligen bestätigten Verschlechterung im Hinblick auf den patientenberichteten Gesundheitszustand und patientenberichteter, teils schwerwiegender und bedrohlicher Symptomatik. Insbesondere *Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe* und *Obstipation* gehören zu den häufigsten Myelom-assoziierten Symptomen, die die Lebensqualität der Patienten enorm belastet. Die bestmögliche Behandlung und Linderung dieser Symptome fördert demnach die Lebensqualität in einer schwierigen und krisenhaften Lebenssituation, wie es die Diagnose eines Multiplen Myeloms darstellt.

Insgesamt ergibt sich aufgrund der Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie der für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung unter Ciltacel für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet in der Nutzenkategorie Morbidität ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Gesamtschau zeigt sich in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, dass die erstmalige bestätigte Verschlechterung im Hinblick auf das Funktionsniveau und den Gesundheitszustand nach Behandlung mit Ciltacel signifikant verzögert bzw. verhindert wird. Sowohl in der Skala zum *Allgemeinen Gesundheitszustand* als auch in den Skalen zur *Physischen Funktion, Rollenfunktion, Kognitiven Funktion* und *Emotionalen Funktion* zeigen sich unter Ciltacel konsistent Vorteile, die im Einklang mit den Ergebnissen der Morbidität stehen. Patienten mit Multiplem Myelom haben im Vergleich zu Patienten mit anderen Krebsentitäten die niedrigste gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie insbesondere den schlechtesten physischen Gesundheitszustand. Die langfristige Stabilisierung und bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität gegenüber der Vergleichstherapie, die sich aus den zuvor genannten Vorteilen ergibt, ist insofern für das hier untersuchte Patientenkollektiv von besonderer Relevanz. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ergibt sich für die Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

## Verträglichkeit

Bei der Betrachtung der *Gesamtraten* der Verträglichkeit zeigen sich weder Vorteile noch Nachteile zugunsten bzw. zuungunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zur Therapie mit DPd bzw. PVd. Auf Ebene der *SOC und PT* zeigen sich vereinzelt Nachteile sowie ein Vorteil für die Behandlung mit Ciltacel. Auch die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigen in der vergleichenden Analyse keine Vor- bzw. Nachteile zugunsten bzw. -ungunsten der Behandlung mit Ciltacel. Allgemein handelt es sich bei den beobachteten unerwünschten Ereignissen um spezifische Nebenwirkungen von CAR-T-Zelltherapien, welche mit dem Wirkmechanismus einhergehen und vorwiegend in den ersten Wochen nach der Infusion erwartet werden. Ein hohes Maß an Sensibilisierung für Anzeichen und Erfahrung des medizinischen Personals in der Behandlung der unerwünschten Ereignisse minimieren das Risiko für einen schweren Verlauf in der Versorgungsrealität. In den Ergebnissen des ergänzend dargestellten patientenberichteten Fragebogens PRO-CTCAE zeigen sich für mehrere Symptome signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit Ciltacel durch die Verzögerung bzw. Verhinderung sowie Abschwächung im Schweregrad und in der Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten von bzw. durch schwerwiegende Symptome. Insgesamt ergibt sich **weder ein Nutzen noch ein Schaden** in der Kategorie Verträglichkeit.

## Gesamtschau

Für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet „Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind“, kann eine statistisch signifikante Überlebenszeitverlängerung in beträchtlichem Ausmaß erzielt werden. Die Ergebnisse des 2. Datenschnittes (mediane Nachbeobachtungszeit 33,64 Monate) zeigen eine hohe Konsistenz zu den bereits erfolgten Datenschnitten der Studie CARTITUDE-4 im Endpunkt *Gesamtüberleben*. Außerdem ergibt sich ein therapierelevanter Nutzen durch die Verhinderung bzw. Verzögerung schwerer bzw. schwerwiegender Symptome. Dies zeigt sich konsistent über die Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität hinweg, was die Belastbarkeit der vorliegenden Auswertungen bestätigt. Für die unerwünschten Ereignisse zeigen sich bei der Betrachtung der *Gesamtraten* der Verträglichkeit weder Vorteile noch Nachteile zugunsten bzw. zuungunsten der Behandlung mit Ciltacel. Auf Ebene der SOC und PT zeigen sich vereinzelt Nachteile sowie ein Vorteil für die Behandlung mit Ciltacel. Bei den vermehrt unter Ciltacel auftretenden unerwünschten Ereignissen handelt es sich Allgemein um für die CAR-T-Zelltherapie typische Nebenwirkungen, welche sich in der Versorgungsrealität durch sensibles Monitoring und adäquate Behandlung kontrollieren lassen, und führen daher nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens.

Die Verlängerung der Überlebenszeit ist in der Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms als wichtigstes Therapieziel anzusehen. Insbesondere beim Vorliegen einer mehrfachen Vorbehandlung und Lenalidomid-refraktären Erkrankung ergibt sich diesbezüglich

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf, den die Behandlung mit Ciltacel adressiert. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz ergibt sich für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet insbesondere aufgrund der robusten Ergebnissicherheit und der deutlichen Verlängerung der Lebensdauer, Abschwächung schwerwiegender Symptome, spürbaren Linderung der Erkrankung und relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Ciltacel im Vergleich zu einer Therapie mit DPd bzw. PVd.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

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

Die frühe Phase der Therapie mit CAR-T-Zellen stellt besondere Anforderungen an die Auswahl der für eine CAR-T-Therapie geeigneten Patienten. Vor der Infusion der autologen CAR-T-Zellen wirkt sowohl die Dauer der mit der Produktion der CAR-T-Zellen verbundenen mehrwöchigen Wartezeit als auch die Toxizität der erforderlichen Lymphozytendepletion limitierend. Geeignete Patienten müssen in der Lage sein, sowohl die Tumorlast während der Wartezeit als auch die behandlungsbedingten Toxizitäten insbesondere durch die lymphozytenreduzierende Chemotherapie zu überstehen. Auch das spezifische Nebenwirkungsprofil der CAR-T-Zelltherapie ist bereits bei der Auswahl der Patienten zu berücksichtigen. Aufgrund der besonderen Behandlungsmodalitäten darf Ciltacel nur in qualifizierten und zertifizierten Zentren verabreicht werden. Insgesamt ergeben sich für das gegenständliche Anwendungsgebiet zwei Anforderungen an die Zielpopulation: Erstens bedingt die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie einen guten biologischen Allgemeinzustand. Zweitens erfordert das Anwendungsgebiet mindestens eine vorherige Behandlungslinie mit einer Krankheitsprogression während der letzten Therapie sowie eine Refraktärität gegenüber Lenalidomid. Aus der Kombination dieser beiden Anforderungen resultiert eine Zielpopulation mit spezifischen Charakteristika.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Obwohl sich die Therapielandschaft für das rezidivierte und refraktäre Multiple Myelom (RRMM) in den letzten zwei Jahrzehnten erheblich verändert hat und im Versorgungsalltag mittlerweile vielfältige Kombinationsmöglichkeiten unter Auswahl von Proteasom-Inhibitoren

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(PI), Immunmodulatoren (IMiD) und monoklonalen Antikörpern (mAb) bestehen, existiert bislang kaum Evidenz für die Behandlung Lenalidomid-refraktärer Patienten. Angesichts des zunehmenden Einsatzes von Lenalidomid innerhalb der letzten 15 Jahre und des infolgedessen gestiegenen Anteils Lenalidomid-refraktärer Patienten sowie der im Weiteren erläuterten negativen Prognose innerhalb dieses Patientenkollektivs, ist diese jedoch von höchster Relevanz

Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason (DPd) und Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason (PVD) stellen die einzigen beiden ab der zweiten Therapielinie zugelassenen Wirkstoffkombinationen dar, deren zugrunde liegende Zulassungsstudien eine Studienpopulation mit mehr als 50% Lenalidomid-refraktären Patienten untersuchen (79% bzw. 71%). Gleichzeitig handelt es sich bei DPd um die einzige Wirkstoffkombination, die explizit für die Therapie des Lenalidomid-refraktären Multiplen Myeloms indiziert ist. Vor allem in den hinteren Therapielinien besteht ein hoher ungedeckter Bedarf an wirksamen Therapien, da mit jeder weiteren Therapielinie die Heterogenität der eingesetzten Therapieoptionen steigt und sich zunehmend Resistenzen und mehrfach refraktäre Multiple Myelome entwickeln, welche sich durch immer kürzere Remissionszeiten und schlechtere Überlebensprognosen auszeichnen.

Die Therapieergebnisse bei Lenalidomid-refraktären Patienten unterliegen denen der Patienten, die nicht refraktär gegenüber Lenalidomid sind. Unter den meisten Behandlungen liegt die mediane progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) bei Lenalidomid-refraktären Patienten bei unter einem Jahr. Der hohe ungedeckte Bedarf an neuen Therapieoptionen für diese Patientengruppe spiegelt sich darüber hinaus in einer schlechteren Überlebensprognose wider. Während das mediane Gesamtüberleben von Lenalidomid-exponierten, aber nicht-refraktären Patienten mit einer bis drei Vortherapien bei 36,6 Monaten liegt, versterben Lenalidomid-refraktäre Patienten im Median mehr als ein Jahr früher (HR=1,88 (95% KI: 1,57, 2,06),  $p<0,001$ ). Dieser Unterschied manifestiert sich bereits in der zweiten Therapielinie mit einem HR von 1,81 ((95% KI: 1,00, 3,27),  $p=0,049$ ). In Real World Evidence (RWE)-Studien wurde unter Lenalidomid-refraktären Patienten mit einer bis drei Vortherapien ein medianes PFS von 6 Monaten sowie ein medianes OS von 21 bis 44 Monaten beobachtet. Zudem ist Lenalidomid-Refraktärität mit einem schlechteren Ansprechen auf nachfolgende Therapien assoziiert. Insbesondere nach Progress auf Therapie mit PI, IMiD sowie Anti-CD38-Antikörper ist die Prognose für ein tiefes und langes Ansprechen sehr gering.

Insgesamt liegt mit der Indikation des Lenalidomid-refraktären Multiplen Myeloms eine distinkte Patientenpopulation vor, die sich durch eine aggressive Erkrankung mit einem hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf charakterisiert. Die derzeit heterogene Versorgungssituation erfordert ein neues Behandlungsparadigma, das auch bei Patienten mit vielfachen Resistenzen und Lenalidomid-Refraktärität bei guter Verträglichkeit die Lebensqualität aufrechterhält und zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führt.

Das Erreichen eines tiefen Ansprechens ist mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert und stellt damit den ersten Schritt hin zu einer Verlängerung der Überlebenszeit dar. In der Literatur wird das Erreichen eines tiefen und lange anhaltenden Ansprechens als maßgebliche Bedingung

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

für einen kurativen Zustand diskutiert. Eine im Journal *Nature* publizierte Untersuchung von Langzeitdaten verschiedener BCMA- und CD19-gerichteter CAR-T-Zelltherapien identifiziert die Tiefe des Ansprechens innerhalb der ersten Monate nach Infusion mit CAR-T-Zellen als den Faktor, der konsistent mit einer dauerhaften Langzeitremission nach einer CAR-T-Zelltherapie assoziiert ist. Auch unter anderen Myelomtherapien hat sich die Assoziation zwischen der Tiefe des Ansprechens und Länge der Remission bestätigt. Das Erreichen eines vollständigen Ansprechens (complete response; CR) bzw. das Erreichen einer bestätigten CR wird in der S3-Leitlinie als Kriterium genannt, welches mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer langandauernden Remission assoziiert ist. In der Literatur werden verschiedene Heilungs-Definitionen und Konzepte wie beispielsweise die Remission in SMM- oder MGUS-artige Zustände und die Chronifizierung oder Langzeitremission diskutiert. Damit einher geht die Frage, welche Kriterien in Zukunft geeignet sind, um Patienten als potenziell heilbar klassifizieren zu können. Bereits heute ist das Ansprechen ein für die Therapiesteuerung klinisch relevanter Parameter.

Bislang werden im Behandlungsalltag vereinzelt Patienten als klinisch geheilt eingestuft. Mit der stetigen Weiterentwicklung der Therapielandschaft wird diskutiert, ob zukünftig ein größerer Anteil an Patienten im Multiplen Myelom als geheilt betrachtet werden kann. Es besteht ein Bedarf an kurativen Therapieansätzen im MM.

Ciltacel wirkt im Gegensatz zu den etablierten Wirkstoffkombinationen auf das B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen; BCMA) und kann daher auch bei bereits bestehenden Mehrfachresistenzen wirken. Ciltacel besitzt eine doppelte Bindungsstelle mit zwei Antigen-Bindungsdomänen, die jeweils unterschiedliche BCMA-Epitope erkennen. BCMA als spezifische Zielstruktur der Myelomzelle und die selektive Bindung von Ciltacel bilden die Grundlage für eine hohe Wirksamkeit und eine vergleichsweise gute Verträglichkeit.

Einzig bislang zur Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassene Therapie mit einem vergleichbaren Wirkmechanismus ist Idecabtagene Vicleucel (Idecel). Ein adjustierter indirekter Vergleich beider CAR-T-Zell-Therapien basierend auf den Ergebnissen der jeweiligen Zulassungsstudien zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ciltacel gegenüber Idecel im Hinblick auf sämtliche Wirksamkeitsendpunkte, allen voran auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens (HR inkl. 95%-KI: 0,43 [0,22; 0,88]; p-Wert: 0,02). Auch die EMA sieht die überlegene Wirksamkeit von Ciltacel gegenüber Idecel durch diesen indirekten Vergleich als bestätigt an und hat auf Basis dessen den Orphan Drug Status von Ciltacel im Rahmen der Erstzulassung 2022 erneuert.

Mit der Studie CARTITUDE-4 liegt erstmals konkrete Evidenz ausschließlich für Patienten mit Lenalidomid-refraktärem Multiplen Myelom vor. Eine Infusion mit Ciltacel führt zu einem signifikanten Überlebensvorteil; das Risiko, nach einer Therapie mit Ciltacel zu versterben ist 45% geringer als mit einer Therapie mit DPd bzw. PVd (95% KI: 0,39; 0,79). Zudem konnte unter Ciltacel eine im Rezidivsetting bisher unerreichte und über verschiedene schwer behandelbare Subgruppen (u. a. Hochrisiko-Zytogenetik, hohe Tumorlast) konsistente Verlängerung des PFS erreicht werden. Das mediane PFS bleibt im Ciltacel-Arm zu Monat 34 (mediane Nachbeobachtungsdauer im Ciltacel-Arm) unerreicht, während das mediane PFS im

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kontrollarm bei 11,8 Monaten liegt. Damit reduziert eine einmalige Infusion mit Ciltacel das Risiko einer Progression oder des Todes um 61% gegenüber einer Therapie mit DPd oder PVd, was gemäß der European Society for Medical Oncology (ESMO) das höchste Ausmaß eines klinischen Nutzens darstellt. Darüber hinaus konnte in der Studie CARTITUDE-4 ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen unter Ciltacel erreicht werden. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde im Ciltacel-Arm bislang nicht erreicht und beträgt im Kontrollarm 18,7 Monate. Die Rate der infundierten Patienten allein mit mindestens einer CR liegt mit 90,9% selbst über der Gesamtansprechrates (overall response rate; ORR) im Kontrollarm mit 67,3%. Im Hinblick auf die Tiefe des Ansprechens übertrifft die Wirksamkeit von Ciltacel bei Patienten mit mindestens einer vorausgegangenen Therapie selbst die Erstlinientherapie mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason deutlich (Anteil  $\geq$ CR 76,9% für Ciltacel im Vergleich zu ca. 39-48%).

Wie zuvor bereits erläutert, ist in der Therapie des Multiplen Myeloms die Tiefe des Ansprechens mit der Länge der Remission assoziiert. In der Studie ALCYONE konnte mit der Vierfachkombination Daratumumab, Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP) bei 18,9% der Studienteilnehmer in der Erstlinientherapie ein  $\geq$ CR über eine Dauer von mindestens 5 Jahren erreicht werden. Eine solche Langzeitremission durch ein anhaltendes tiefes Ansprechen kann als Erreichen eines kurativen Zustands bezeichnet werden. Angesichts der Ergebnisse zur Tiefe des Ansprechens in der Studie CARTITUDE-4 ist zu erwarten, dass sich das kurative Potenzial von Ciltacel ebenso in entsprechenden Langzeitdaten bestätigen wird; während die  $\geq$ CR-Rate von D-VMP in der Studie ALCYONE zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse zum PFS (mediane Nachbeobachtungszeit 16,5 Monate) bei 43% lag, fällt die Tiefe des Ansprechens unter Ciltacel mit einer  $\geq$ CR-Rate von 86% im ersten Datenschnitt der Studie CARTITUDE-4 (mediane Nachbeobachtungszeit 15,9 Monate) doppelt so hoch aus. Im späten Rezidivsetting weisen bereits jetzt erste Langzeitdaten der Studie LEGEND-2 auf das kurative Potenzial Ciltacels hin, in der knapp 20% der Patienten nach fast 5 Jahren eine anhaltende Erkrankungsfreiheit vorweisen konnten.

Zudem handelt es sich bei den etablierten Wirkstoffkombinationen um Dauertherapien ohne behandlungsfreie Intervalle, die kontinuierlich bis zum Progress der Erkrankung verabreicht werden. Neben der zunehmenden Krankheitssymptomatik durch das rasche Fortschreiten der Erkrankung sowie den kumulativen Nebenwirkungen mehrerer Therapielinien, die über einen langen Zeitraum verabreicht werden, wird die Lebensqualität der Patienten hierdurch noch weiter beeinträchtigt. Die Therapie mit CAR-T-Zellen erlaubt eine einmalige Infusion gefolgt von einer vollständigen therapiefreien Phase bei Remission. Patienten empfinden die erreichte Symptombefreiheit bei gleichzeitigem Ausbleiben von therapiebedingten Belastungen und Komplikationen als enorme Erleichterung. Einige Patienten beschreiben, dass die Therapie mit Ciltacel ihnen einen Alltag wie vor ihrer Erkrankung ermöglicht. Dies spiegelt sich in einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität wider.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	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.	2.359 bis 3.554 Patienten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	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.	Erwachsene 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.	Beträchtlicher Zusatznutzen	2.359 bis 3.554 Patienten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom, mindestens 1 Vortherapie, Lenalidomid-refraktär	286.326,65 € für eine patientenspezifische Infusion
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Multiples Myelom, mindestens 1 Vortherapie, Lenalidomid-refraktär	Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene Patienten mit rezidiertem 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.	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Carvykti<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>-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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>-Infusion sichergestellt. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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  $\geq 3$  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  $\leq 1$  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.