

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 autoleucel (rezidiviertes / refraktäres Multiples
Myelom, nach mind. 3 Vortherapien)

Vom 17. August 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. August 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ciltacabtagen autoleucel wie folgt ergänzt:**

Ciltacabtagen autoleucel

Beschluss vom: 17. August 2023
In Kraft getreten am: 17. August 2023
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. Mai 2022):

Carvykti ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. August 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Ciltacabtagen autoleucel ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor sowie einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Ciltacabtagen autoleucel:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor sowie einen Anti-CD 38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie CARTITUDE-1: offene, einarmige Phase-Ib/II-Studie (Datenschnitt: 11.01.2022)

Studie CARTITUDE-4 (ergänzend dargestellt): randomisierte kontrollierte Studie (N = 516): Ciltacabtagen autoleucel vs. Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason (PvD) oder Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason (DPd); Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit 3 Vortherapien (N = 49); (Datenschnitt: 01.11.2022)

Mortalität

CARTITUDE-1, ITT-Population		
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtüberleben	124	39 (31,5)
Rate Gesamtüberleben		Kaplan-Meier-Schätzer (%) [95%-KI]
Zu Monat 12	124	82,86 [74,69; 88,6]
Zu Monat 24	124	73,9 [64,83; 81,0]
		KM-Median (in Monaten) [95 % KI]
	124	n. e. [31,47; n. e.]

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Mai 2023) sofern nicht anders indiziert.

CARTITUDE-4 (ergänzend dargestellt)					
Endpunkt	Ciltacabtagen autoleucel		Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason (PvD) oder Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason (DPd)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben					
	20	n. e. [19,15; n.b.] 4 (20,0)	29	15,7 [14,85; n. b.] 11 (37,9)	0,42 [0,13; 1,32] 0,14

Morbidität

Studie CARTITUDE-1, ITT-Population		
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^{a)}	N	
<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	124	61 (49,2 %)
<i>Median [KI] (Monate)</i>	124	27,43 [19,32; NA]
Gesamtansprechrates		
		<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Komplettes Ansprechen (≥ CR)	124	83 (66,9)
Gesamtansprechrates (≥ PR) ^{b)}	124	103 (83,1)
Studie CARTITUDE-1, PRO-Population ^{c)}		
Endpunkt	N	Mittelwert (SD)
Veränderung EQ-5D-VAS ^{d)}		
Screening	90	69,65 (20,0)
Tag 100 nach Infusion		73,02 (18,4)
Veränderung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ^{e)}		
<i>Fatigue</i>	90	
Screening		38,29 (26,4)
Tag 100 nach Infusion		35,10 (23,1)
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	90	
Screening		6,43 (11,6)
Tag 100 nach Infusion		6,35 (13,2)
<i>Schmerz</i>	90	
Screening		35,34 (31,6)
Tag 100 nach Infusion		24,87 (26,7)

<i>Dyspnoe</i> Screening Tag 100 nach Infusion	90	17,67 (23,5) 15,59 (23,9)
<i>Insomnie</i> Screening Tag 100 nach Infusion	90	26,1 (28,5) 25,4 (28,5)
<i>Appetitlosigkeit</i> Screening Tag 100 nach Infusion	90	16,87 (25,7) 19,04 (25,9)
<i>Obstipation</i> Screening Tag 100 nach Infusion	90	13,24 (20,1) 6,30 (13,2)
<i>Diarrhö</i> Screening Tag 100 nach Infusion	90	17,1 (24,87) 18,97 (28,2)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie CARTITUDE-1, PRO-Population ^{c)}		
Veränderung der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 ^{f)}		
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i> Screening Tag 100 nach Infusion	90	62,1 (21,9) 65,5 (20,5)
<i>Physische Funktion</i> Screening Tag 100 nach Infusion	90	77,8 (22,84) 77,7 (21,09)
<i>Rollenfunktion</i> Screening Tag 100 nach Infusion	90	72,9 (29,76) 72 (26,24)
<i>Soziale Funktion</i> Screening Tag 100 nach Infusion	90	75,8 (27,5) 77,18 (25,44)
<i>Kognitive Funktion</i> Screening Tag 100 nach Infusion	90	82,3 (19,55) 83,6 (19,8)
<i>Emotionale Funktion</i> Screening Tag 100 nach Infusion	90	81,1 (16,25) 88 (14,95)

Nebenwirkungen

Endpunkt	N	CARTITUDE-1, ITT-Population n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt	124	123 (99,2)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	124	78 (62,9)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	124	118 (95,2)
Schwere UE mit Inzidenz ≥ 5 % auf PT-Ebene		
MedDRA-Systemorganklasse		
Preferred Term		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems^{g)}	124	116 (93,5)
Anämie	124	87 (70,2)
Febrile Neutropenie	124	18 (14,5)
Leukopenie	124	67 (54,0)
Lymphopenie	124	63 (50,8)
Neutropenie	124	108 (87,1)
Thrombozytopenie	124	74 (59,7)
Herzerkrankungen	124	8 (6,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	124	9 (7,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	124	11 (8,9)
Fatigue	124	9 (7,3)
Infektionen und Infestationen^{g)}	124	30 (24,2)
Pneumonie	124	12 (9,7)
Sepsis	124	9 (7,3)
Untersuchungen	124	22 (17,7)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	124	10 (8,1)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	124	7 (5,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	124	29 (23,4)
Hypophosphatämie	124	9 (7,3)
Hyponatriämie	124	7 (5,6)
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes	124	11 (8,9)
Erkrankungen des Nervensystems	124	12 (9,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	124	7 (5,6)
Akute Nierenschädigung	124	7 (5,6)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	124	11 (8,9)			
Gefäßerkrankungen	124	13 (10,5)			
Hypertonie	124	9 (7,3)			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) mit Inzidenz ≥ 5%					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems^{g)}	124	12 (9,7)			
Febrile Neutropenie	124	7 (5,6)			
Herzerkrankungen	124	8 (6,5)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	124				
Erkrankungen des Immunsystems	124	21 (16,9)			
Zytokin-Freisetzungssyndrom ^{g), h)}	124	21 (16,9)			
Infektionen und Infestationen^{g)}	124	34 (27,4)			
Pneumonie	124	9 (7,3)			
Sepsis	124	7 (5,6)			
Erkrankungen des Nervensystems	124	17 (13,7)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	124	13 (10,5)			
UE von besonderem Interesse Grad ≥ 3					
Zytokin-Freisetzungssyndrom ^{h)}	124	5 (4,0)			
Neurotoxizität ^{h)}	124	16 (12,9)			
Zytopenie	124	116 (93,5)			
Infektionen	124	30 (24,2)			
CARTITUDE-4 (ergänzend dargestellt)					
Endpunkt	Ciltacabtagen autoleucel		Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason (PVd) oder Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason (DPd)		Intervention vs. Kontrolle
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt	20	20 (100)	27	27 (100)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ⁱ⁾	20	11 (55,0)	27	9 (33,3)	1,87 [0,76; 4,56] 0,17

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	20	20 (100)	27	25 (92,6)	1,45 [0,79; 2,69] 0,24
Therapieabbruch aufgrund von UE	20	k.A.	27	k.A.	k.A.

a) Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.
b) Primärer Endpunkt der Studie CARTITUDE-1.
c) Personen im Phase-II-Part der Studie, bei denen die Morbidität anhand von Fragebögen erhoben worden ist
d) Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.
e) Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer schwereren Krankheitssymptomatik.
f) Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer besseren Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität.
g) UE von besonderem Interesse in der Studie CARTITUDE-1.
h) Klassifizierung nach Lee et al. 2019.
i) Im Ciltacabtagen autoleucel-Arm wurden SUE durchgehend vollständig erfasst. Im DPd/PVd-Arm wurden ab 30 Tage nach Behandlungsende nur SUE erfasst, die als mit dem Studienmedikament zusammenhängend angesehen wurden.

Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-VAS = Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; HR = Hazard Ratio; ITT = Intention-to-Treat; KI = Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PRO = Patient Reported Outcome; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; UE(SI) = Unerwünschtes Ereignis (von besonderem Interesse); SD = Standardabweichung; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 1 210 – 1 310 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Carvykti (Wirkstoff: Ciltacabtagen autoleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Juni 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_de.pdf

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Ciltacabtagen autoleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von 1 Dosis Tocilizumab am

Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patientinnen und Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patientinnen und Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Ciltacabtagen autoleucl in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Ciltacabtagen autoleucl muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden.

Für die Anwendung des ATMP Ciltacabtagen autoleucl im Anwendungsgebiet des multiplen Myeloms gelten die Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie. Näheres regelt die Anlage I – CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor sowie einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ciltacabtagen autoleucl ^{2,3,4}	420 000 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	763,07 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. August 2023)

² Ciltacabtagen autoleucl wird einmalig angewendet

³ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Carvykti

⁴ Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
<i>Vorbehandelnde Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-inhibitor sowie einen Anti-CD 38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. August 2023 in Kraft.

1. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juli 2026 befristet.

Berlin, den 17. August 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken