



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Ciltacabtagen autoleucel

Vom 17. August 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19
5.	Beschluss	22
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	33
B.	Bewertungsverfahren.....	41
1.	Bewertungsgrundlagen	41
2.	Bewertungsentscheidung	41
2.1	Nutzenbewertung	41
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	42
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	43
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	47
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	48
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	48
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	50
5.1	Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH.....	50
5.2	Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	105
5.3	Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	110
5.4	Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	117

5.5	Stellungnahme Galapagos Biopharma Germany GmbH.....	123
5.6	Stellungnahme Prof. Dr. Christoph Scheid, Uniklinik Köln	138
5.7	Stellungnahme Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom	146
5.8	Stellungnahme Amgen GmbH	162
5.9	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	169
5.10	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom; German-speaking Myeloma Multicenter Group..	174
5.11	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	189
5.12	Stellungnahme Gilead Sciences GmbH	203
D.	Anlagen	208
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	208

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Abs. 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor

festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ciltacabtagen autoleucel am 15. Februar 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. Februar 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Ciltacabtagen autoleucel zur Behandlung des rezidivierten /refraktären Multiplen Myeloms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Bei Ciltacabtagen autoleucel handelt es sich um eine Gentherapie im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2023 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G23-04) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ciltacabtagen autoleucel (Carvykti) gemäß Fachinformation

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 3. August 2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ciltacabtagen autoleucel wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ciltacabtagen autoleucel im Anwendungsgebiet rezidiviertes und refraktäres Multiples Myelom (≥ 3 Vortherapien) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier Daten der einarmigen, offenen Phase Ib/II-Studie CARTITUDE-1 vorgelegt. Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator mit Daten der prospektiven, nicht-interventionellen Studie LocoMMotion dargestellt.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer Daten der randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie CARTITUDE-4 zum Vergleich von Ciltacabtagen autoleucel gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PvD) bzw. Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd) als ergänzende Daten vor, um mit diesen potenzielle Unsicherheiten hinsichtlich der Strukturgleichheit der Patientencharakteristika des indirekten Vergleiches auszuräumen.

Weiterhin wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens für den im Dossier dargestellten indirekten Vergleich ergänzende Analysen vorgelegt. Diese umfassten den finalen Datenschnitt der Studie LocoMMotion, neue Einschlusskriterien für die Analysepopulation der Studie LocoMMotion sowie eine gepoolte Analyse der Studien CARTITUDE-1 und CARTITUDE-4 im Vergleich zu der Studie LocoMMotion.

Studie CARTITUDE-1

Die einarmige, offene Studie CARTITUDE-1 zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ciltacabtagen autoleucel bei Personen mit rezidiviertem oder refraktären Multiplen Myelom, die zuvor mindestens drei Therapielinien, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD-38-Antikörper erhalten haben, wurde im Zeitraum zwischen Juni 2018 und August 2022 in insgesamt 17 Zentren in den USA und 4 Zentren in Japan durchgeführt.

Es wurden insgesamt 35 Personen in Phase Ib und 118 Personen in Phase II eingeschlossen. Die eingeschlossenen Personen mussten mindestens drei vorherige Myelom-Therapien erhalten haben, welche einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper umfassten, oder doppelt refraktär auf einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor sein. Weiterhin musste die Krankheitsprogression während oder innerhalb der letzten 12 Monate nach der letzten Therapielinie erfolgt sein oder innerhalb der letzten 6 Monate bei Refraktärität bzw. Nichtansprechen auf die vorherige Therapielinie. Der Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) der eingeschlossenen Personen betrug 0 oder 1.

Die Studie setzte sich zusammen aus einer Screening-Phase (ca. 28 Tage vor der Leukapherese), einer Vorbehandlungsphase, in der die Durchführung einer Brückentherapie erlaubt war, einer Behandlungsphase, welche die konditionierende Chemotherapie und die Ciltacabtagen autoleucel-Infusion umfasste und der Langzeitnachbeobachtung.

Der primäre Endpunkt der Studie CARTITUDE-1 war die Gesamtansprechrate, bewertet durch ein unabhängiges Review-Komitee, basierend auf den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG). Weitere Endpunkte waren unter anderem das Gesamtüberleben, die Minimal Residual Disease (MRD)-Negativitätsrate, das progressionsfreie Überleben (PFS), unerwünschte Ereignisse sowie Lebensqualität (für Studienteilnehmende der Phase II).

Im Dossier wurde der präspezifizierte Datenschnitt vom 11.01.2022 vorgelegt.

Studie LocoMMotion

Bei der Studie LocoMMotion handelt es sich um eine prospektive, nicht-interventionelle Studie, welche vom pharmazeutischen Unternehmer für einen indirekten Vergleich von Ciltacabtagen autoleucel gegenüber Standardtherapie im Versorgungsalltag herangezogen wurde. Die Studie LocoMMotion wurde von August 2019 bis November 2022 in 72 Studienzentren in Europa und in 14 Studienzentren in den USA durchgeführt.

Die Einschlusskriterien der LocoMMotion-Studie ähnelten jenen der Studie CARTITUDE-1. Es wurden zunächst 248 Personen in die Studie aufgenommen, von denen nur jene in die Analysepopulation eingeschlossen wurden, welche dem Anwendungsgebiet von Ciltacabtagen autoleucel entsprachen und die eine der vom pharmazeutischen Unternehmer definierten Therapieoptionen erhalten hatten. Es ergab sich somit eine Anzahl von N = 174 für die externe Vergleichspopulation.

Die in die Analysepopulation einbezogene Vergleichstherapie umfasste insgesamt 47 verschiedene Therapieregime. Am häufigsten wurden Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (n = 26); Cyclophosphamid in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (n = 24) und Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (n = 19) eingesetzt.

Studie CARTITUDE-4

Die laufende Studie CARTITUDE-4 ist eine offene, randomisierte Studie zum Vergleich von Ciltacabtagen autoleucel gegenüber PVD bzw. DPd bei Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor bereits 1-3 Vortherapien, darunter ein Immunmodulator und ein Proteasominhibitor, erhalten haben.

Patientinnen und Patienten mit mehr als drei Vortherapien wurden nicht eingeschlossen. Für die Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für eine Teilpopulation vor, die Erwachsene mit drei Vortherapien, darunter ein Immunmodulator, ein Proteasom-Inhibitor sowie ein Anti-CD38-Antikörper umfasst. Die in die Analysepopulation eingeschlossenen Personen weisen eine Krankheitsprogression während der letzten Therapielinie auf.

Im Interventionsarm der Studie CARTITUDE-4 erhielten die Patientinnen und Patienten nach der Leukapherese regelhaft einen Zyklus einer Brückentherapie (i. d. R. PVD oder DPd, abhängig von der vorherigen Myelom-Therapie), gefolgt von der Konditionierungstherapie zur Lymphozytendepletion und der Ciltacabtagen autoleucel-Infusion.

Primärer Endpunkt der Studie CARTITUDE-4 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere Endpunkte sind u.a. das Gesamtüberleben, das vollständige Ansprechen sowie das stringente vollständige Ansprechen, das Gesamtansprechen, die MRD-Negativität sowie unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität.

Die Studie CARTITUDE-4 wird seit Juni 2020 in insgesamt 88 Studienzentren in Europa, Asien, den USA und Australien durchgeführt. Geplantes Studienende ist nach ca. 250 aufgetretenen Todesfällen innerhalb der Gesamtpopulation.

Es wurden insgesamt 419 Personen in die Studie eingeschlossen (ITT-Population). Stratifiziert wurde u.a. nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Es wurden Auswertungen des ersten, präspezifizierten Datenschnittes vom 1. November 2022 vorgelegt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Auswertung für eine Teilpopulation (Personen mit drei Vortherapien), umfasst 49 Personen (Interventionsarm: N=20; Kontrollarm: N=29) und damit lediglich 11,7 % der Gesamtpopulation der Studie CARTITUDE-4.

Diese Auswertung zur Studie CARTITUDE-4 wurde im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend vorgelegt, um potenzielle Unsicherheiten hinsichtlich der Strukturgleichheit der Patientencharakteristika des indirekten Vergleiches auszuräumen. Vom pharmazeutischen Unternehmer werden allein auf Basis dieser Daten keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet.

Davon unbenommen fehlen in den vorgelegten Unterlagen relevante Angaben, unter anderem zur Dokumentation des Studienverlaufes und des Patientenflusses. Gründe für Therapieabbrüche bzw. Nichtverabreichung der Ciltacabtagen autoleucel-Infusion liegen nicht vor.

Die Ergebnisse dieser Auswertung für eine Teilpopulation der Studie CARTITUDE-4 werden daher der vorliegenden Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht zugrunde gelegt. Die Daten werden dennoch ergänzend dargestellt.

Indirekter Vergleich zwischen CARTITUDE-1 und LocoMMotion

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier zur Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator basierend auf Daten der einarmigen, offenen Phase Ib/II-Studie CARTITUDE-1 und der prospektiven, nicht-interventionellen Studie LocoMMotion dargestellt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden ergänzende Analysen unter Berücksichtigung des finalen Datenschnittes der Studie LocoMMotion sowie der randomisierten kontrollierten Studie CARTITUDE-4 vorgelegt.

Im Dossier wurden Auswertungen nach verschiedenen Adjustierungsmethoden (unadjustiert, Propensity Score-basierte Gewichtung für Average Treatment Effect on Treated (ATT)- und

Average Treatment Effect (ATE)-Ansatz, Propensity Score Matching) mit einem Hauptadjustierungsset und einem Sensitivitätsadjustierungsset vorgelegt.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Vergleichskohorte der Studie LocoMMotion wurden entsprechend des Anwendungsgebietes von Ciltacabtagen autoleucel definiert, sodass für die externe Vergleichspopulation eine Anzahl von N = 174 Patientinnen und Patienten resultierte.

Hinsichtlich der im Dossier vorgelegten Analysen ist jedoch unklar, inwiefern die gesamte LocoMMotion-Kohorte für eine CAR-T-Zell-Therapie bzw. eine Aufnahme in die Studie CARTITUDE-1 geeignet gewesen wäre. Der Allgemeinzustand und die Eignung für eine CAR-T-Zell-Therapie wurden in der Vergleichskohorte nur über das Einschlusskriterium ECOG-PS abgebildet, während in der Studie CARTITUDE-1 mit einer Vielzahl von Ausschlusskriterien für diese selektiert wurde. Die Ein- und Ausschlusskriterien der LocoMMotion-Studie bilden somit die medizinische Eignung und Auswahlmechanismen für eine CAR-T-Zell-Therapie nicht vollständig ab. Das Vorliegen eines Selektionsbias kann somit nicht ausgeschlossen werden. Basierend auf den statistischen Analysen kann eine Positivität der beiden Studienpopulationen auf Basis der vorliegenden Daten nicht gezeigt werden.

Die genannten Limitationen konnten durch die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten nicht vollständig ausgeräumt werden.

Nach Einschätzung der klinischen Experten sind die Patientenkollektive der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion jedoch vergleichbar und die Patientinnen und Patienten der LocoMMotion-Studie grundsätzlich für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet.

Unbenommen von dieser Einschätzung der klinischen Experten kann auf der Basis der statistischen Modelle mit definierten Kriterien die Positivität nicht als gegeben angesehen werden.

Um eine notwendige Strukturgleichheit zu erreichen, ist bei der Durchführung eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator die Berücksichtigung aller relevanten Confounder als Adjustierungsvariablen notwendig. Die Auswahl der Confounder durch den pharmazeutischen Unternehmer erfolgte systematisch und wird als sachgerecht bewertet. Es wurden insgesamt 12 Confounder für die Hauptanalyse identifiziert.

Bezogen auf die Analysen liegt eine hohe Anzahl fehlender Werte bei einigen wesentlichen Baselinecharakteristika und potentiellen Confoundern der LocoMMotion-Kohorte sowie in unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten und -methoden der Baselinecharakteristika in den beiden Studien vor. Informationen zu den Patientencharakteristika der überlappenden naiven Patientenpopulation wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht vorgelegt. Die Überlappung auf Basis der vorliegenden Daten ist gering, eine abschließende Wertung kann nicht erfolgen.

Insgesamt ist eine ausreichende Balanciertheit zwischen den Studienpopulationen nicht gegeben.

Dies zeigt sich insbesondere bei den gewichteten Analysen (u.a. ATE-Analyse). Mit dem Ziel potenzielles Confounding aufzuheben, wurden hierbei Pseudopopulationen erzeugt. Für die ATE-Analyse wurden als Folge der Gewichtung 126 bzw. 136 Personen (von 124 aus der Studie CARTITUDE-1 bzw. 110 aus der Studie LocoMMotion) in das Hauptadjustierungsset eingeschlossen. Anhand der vorgelegten Unterlagen kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern sich die erzeugten Pseudopopulationen von der Gesamtpopulation unterscheiden und ob sich die Ergebnisse für die Pseudopopulationen auf die Gesamtpopulation übertragen lassen. Bezogen auf die Balanciertheit zeigen sich für 4 der 12 herangezogenen Confounder inadäquate SMDs (standardisierte Mittelwertsdifferenz). Die Balanciertheit wird daher als nicht ausreichend erachtet.

Zudem ergeben sich auf Basis der durchgeführten Analysen (z.B. Trimmung) hohe Fallzahlverluste.

Insgesamt führen die fehlende Balanciertheit sowie die hohen Fallzahlverluste dazu, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten, gewichteten Analysen nicht sinnvoll interpretierbar sind.

Auch das Propensity Score Matching führt zu einer starken Patientenselektion in beiden Kohorten. Es wurden jeweils 48 Personen aus der Studie CARTITUDE-1 (38,7 %) und aus der Studie LocoMMotion (43,6 %) in das Hauptadjustierungsset eingeschlossen. Anhand der vorgelegten Unterlagen kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern sich die untersuchte Teilpopulation von der Gesamtpopulation unterscheidet und ob sich die Ergebnisse für die Teilpopulation auf die Gesamtpopulation übertragen lassen.

Angesichts der vorgenannten Gründe wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können. Der indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Gepoolte Analyse der Studien CARTITUDE-1, CARTITUDE-4 und LocoMMotion

Weiterhin wurden im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eine auf Basis der individuell erhobenen Patientendaten gepoolte Analyse der Studien CARTITUDE-1, CARTITUDE-4 und LocoMMotion vorgelegt.

Hierbei wurden die Studie CARTITUDE-1 und der Interventionsarm der Studie CARTITUDE-4 so behandelt, als würden sie aus einer klinischen Studie stammen. Wesentliche Unterschiede im Studiendesign, wie beispielsweise unterschiedliche Erhebungsmethoden und -zeitpunkte der erkrankungsspezifischen Baselinecharakteristika und unterschiedliche Vorgaben zur Brückentherapie, sowie unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiten wurden hierbei nicht berücksichtigt.

Der Heterogenität zwischen den Studien kann bei Nichtberücksichtigung zu einer relevanten Verzerrung führen.

Die gepoolte Analyse der Studien CARTITUDE-1, CARTITUDE-4 und LocoMMotion wird als nicht für die Nutzenbewertung geeignet erachtet.

Zu den Endpunkten der Studie CARTITUDE-1:

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben war in der Studie CARTITUDE-1 definiert als Zeit von der Infusion mit Ciltacabtagen autoleucel bis zum Zeitpunkt des Todes der Patientin oder des Patienten. Zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung vorgelegten Datenschnittes (Beobachtungsdauer: 28,6 Monate) waren insgesamt 39 Personen (31,5 %) verstorben. Das Gesamtüberleben zu Monat 24 betrug 73,9 %.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben nicht möglich.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS ist in der Studie CARTITUDE-1 definiert als Zeit von der Infusion mit Ciltacabtagen autoleucel bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG), basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren, oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patientinnen und Patienten, die keine dokumentierte

Krankheitsprogression aufweisen und am Leben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert, bevor sie eine nachfolgende Anti-Myelom Therapie erhalten.

Das mediane PFS lag in der Studie CARTITUDE-1 bei 27,4 Monaten.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zum PFS nicht möglich.

Gesamtansprechrare

Die Gesamtansprechrare ist der primäre Endpunkt in der Studie CARTITUDE-1 und ist definiert als das Erreichen eines partiellen oder besseren Ansprechens gemäß der Einschätzung eines unabhängigen Review-Komitees anhand der IMWG-Kriterien.

Die Gesamtansprechrare betrug in der Studie CARTITUDE-1 bezogen auf die ITT-Population 83,1 %.

Die Gesamtansprechrare wird als primärer Endpunkt der Studie ergänzend dargestellt.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zur Gesamtansprechrare nicht möglich.

EQ-5D-VAS

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde für die Patientinnen und Patienten in Phase II der Studie CARTITUDE-1 (PRO-Population) mittels der visuellen Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D-VAS) erhoben.

Die Rücklaufquote des EQ-5D-VAS betrug bereits nach Tag 100 weniger als 70 %, sodass die vorgelegten Responderanalysen als nicht für die Nutzenbewertung geeignet erachtet werden.

Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30

Die Erhebung der Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhö erfolgte anhand der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 bei Patientinnen und Patienten der PRO-Population der Studie CARTITUDE-1.

Es liegen Ergebnisse zu Verlaufswerten der EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen sowie Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung / Verschlechterung für eine Responderchwelle von 10 Punkten vor. Es liegen keine Daten über den Zeitraum zwischen Screening und Infusion vor. Dadurch ist die Länge des Zeitabstands zwischen der erstmaligen Erhebung (Screening) und Tag 7 (Tag 7 nach der Infusion) unklar.

Die Rücklaufquote der EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen betrug bereits nach Tag 100 weniger als 70 %, sodass die vorgelegten Responderanalysen als nicht für die Nutzenbewertung geeignet erachtet werden.

Ungeachtet dessen ist eine vergleichende Bewertung der Daten zur EQ-5D-VAS und zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht möglich.

Lebensqualität

Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30

Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte anhand des EORTC-QLQ-C30 bei Patientinnen und Patienten der PRO-Population der Studie CARTITUDE-1.

Es liegen Ergebnisse zu Verlaufswerten der EQ-5D-VAS sowie Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung / Verschlechterung für eine Responder Schwelle von 10 Punkten vor. Es liegen keine Daten über den Zeitraum zwischen Screening und Infusion vor. Dadurch ist die Länge des Zeitabstands zwischen der erstmaligen Erhebung (Screening) und Tag 7 (Tag 7 nach der Infusion) unklar.

Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30 betrug bereits nach Tag 100 weniger als 70 %, sodass die vorgelegten Responderanalysen als nicht für die Nutzenbewertung geeignet erachtet werden.

Einzelitems des EORTC QLQ-MY20

Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte in der PRO-Population der Studie CARTITUDE-1 anhand von vier Einzelitems von zwei Skalen des QLQ-MY20. Es wurden die Einzelitems „Unruhe und Aufregung“ der Symptomskala „Nebenwirkungen der Behandlung“ sowie „Gedanken an die Erkrankung“, „Besorgnis über das Sterben“ und „Besorgnis über den Gesundheitszustand in der Zukunft“ der Zukunftsperspektiven-Skala erhoben.

Auf Basis der vorgelegten Unterlagen ist nicht ersichtlich, inwiefern die Auswertung von Einzelitems validiert ist oder ob die Einzelitems nur innerhalb des gesamten Fragebogens validiert sind. Untersuchungen zur Validität der Einzelitems außerhalb des Fragebogens sowie eine Begründung für die Auswahl der Einzelitems wurden nicht vorgelegt.

Davon unbenommen ist aufgrund des einarmigen Studiendesign eine vergleichende Bewertung der Daten zum EORTC QLQ-C30 und -MY20 nicht möglich.

Nebenwirkungen

In der Studie CARTITUDE-1 trat bei 99,2 % der Patientinnen und Patienten der ITT-Population mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf.

Schwere UE traten bei 95,2 % und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 62,9 % der Patientinnen und Patienten auf. Am häufigsten wurden Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (93,5 %), insbesondere Neutropenien (87,1 %) und Anämien (70,2 %), beobachtet. Relevante unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren Zytopenien und Infektionen.

Eine vergleichende Bewertung der Nebenwirkungen ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht möglich.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegen Daten der zulassungsbegründenden, einarmigen, multizentrischen Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1 vor. Des Weiteren stellt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zwischen der Studie CARTITUDE-1 sowie der prospektiven, nicht-interventionellen Studie LocoMMotion dar. Im Stellungnahmeverfahren legt er zudem gepoolte Analysen der Studien CARTITUDE-1 und CARTITUDE-4 im Vergleich zur Studie LocoMMotion sowie ergänzend Daten aus der randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie CARTITUDE-4 vor.

Bezogen auf die vorgelegten Analysen des indirekten Vergleichs (gewichtete Analysen, PS-Matching) bestehen erhebliche Unsicherheiten in Bezug auf die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen insbesondere hinsichtlich der Balanciertheit und hoher Fallzahlverluste. Der vorgelegte indirekte Vergleich wird insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine,

in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können.

Die gepoolte Analyse der Studien CARTITUDE-1, CARTITUDE-4 und LocoMMotion wird aufgrund der Heterogenität als nicht für die Nutzenbewertung geeignet erachtet.

Die Daten zu der Teilpopulation der Studie CARTITUDE-4 werden der vorliegenden Bewertung nicht zugrunde gelegt, jedoch ergänzend dargestellt.

Zur Studie CARTITUDE-1 hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vorgelegt. Aufgrund des einarmigen Studiendesign ermöglichen diese Daten jedoch keine vergleichende Bewertung.

In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Der Nutzenbewertung liegen die Daten der einarmigen Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1 zugrunde.

Da somit nur einarmige Daten vorliegen und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist, wird die Aussagesicherheit mit einem Anhaltspunkt bewertet.

In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt.

2.1.3 Befristung und Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde durch die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) aufgrund der bedingten Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet beauftragt, die finalen Ergebnisse der Phase-III-Studie CARTITUDE-4 vorzulegen. Als Frist wurde in den Auflagen Dezember 2026 genannt.

Vor dem Hintergrund, dass weitere klinische Daten erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen, bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Ciltacabtagen autoleucel vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten Ergebnisse der Studie CARTITUDE-4, die der EMA vorgelegt werden sollen, in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Juli 2026 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier für das vorliegende Anwendungsgebiet aussagekräftige Ergebnisse aus der Studie CARTITUDE-4 zu allen patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, vorgelegt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ciltacabtagen autoleucel erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ciltacabtagen autoleucel einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ciltacabtagen autoleucel aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Carvytki mit dem Wirkstoff Ciltacabtagen autoleucel.

Ciltacabtagen autoleucel wurde zugelassen als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zur Behandlung von Erwachsenen 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.

Für die Nutzenbewertung liegen Daten der einarmigen Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1 sowie ein indirekter Vergleich ohne Brückenkompator zwischen der Studie CARTITUDE-1 und der prospektiven, nicht-interventionellen Studie LocoMMotion vor. Im Stellungnahmeverfahren legt der pharmazeutische Unternehmer zudem gepoolte Analysen der Studien CARTITUDE-1 und CARTITUDE-4 im Vergleich zur Studie LocoMMotion sowie ergänzend Daten aus der randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie CARTITUDE-4 vor.

Bezogen auf die vorgelegten Analysen des indirekten Vergleichs (gewichtete Analysen, PS-Matching) bestehen erhebliche Unsicherheiten in Bezug auf die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen insbesondere hinsichtlich der Balanciertheit und hoher Fallzahlverluste. Der vorgelegte indirekte Vergleich wird insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können.

Die gepoolte Analyse der Studien CARTITUDE-1, CARTITUDE-4 und LocoMMotion wird aufgrund der Heterogenität als nicht für die Nutzenbewertung geeignet erachtet.

Die Daten zu der Teilpopulation der Studie CARTITUDE-4 werden der vorliegenden Bewertung nicht zugrunde gelegt, jedoch ergänzend dargestellt.

Zur Studie CARTITUDE-1 hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vorgelegt. Aufgrund des einarmigen Studiendesign ermöglichen diese Daten jedoch keine vergleichende Bewertung.

In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juli 2026 befristet.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese basieren auf der im Nutzenbewertungsverfahren von Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 16. Juni 2022) festgestellten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Da es sich vorliegend um dieselbe Zielpopulation handelt, wird das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers als plausibel erachtet. Ausgehend von der zuvor ermittelten Anzahl der Patientinnen und Patienten errechnet der pharmazeutische Unternehmer die Patientenzahl für das Jahr 2023 unter Annahme einer mittleren jährlichen Steigerungsrate der 5-Jahres-Prävalenz von 0,80%, welche auf Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch Institutes basiert.

Neben den Unsicherheiten der Schätzung aus der Nutzenbewertung zu Idecabtagen vicleucel ergeben sich zusätzlich Unsicherheiten in Bezug auf den angewendeten Steigerungsfaktor. Dennoch handelt es sich bei den vorliegenden Angaben um die bestmögliche Schätzung auf Basis der aktuell zur Verfügung stehenden Daten.

Daraus ergeben sich etwa 1210 bis 1310 Personen in der GKV-Zielpopulation.

2.3 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: 23. 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 autoleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Ciltacabtagen autoleucel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden.

Für die Anwendung des ATMP Ciltacabtagen autoleucel 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2023).

Der Wirkstoff Ciltacabtagene Autoleucel ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechend qualifizierte stationäre Behandlungszentren abgegeben und angewendet. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Den Berechnungen wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Ciltacabtagene Autoleucel wird entsprechend der Angaben in der Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Bei Ciltacabtagene Autoleucel handelt es sich um genetisch veränderte patienteneigene (autologe) T-Zellen, zu deren Gewinnung regelhaft eine Leukapherese notwendig ist. Da die Leukapherese gemäß § 4 Absatz 14 AMG Teil der Herstellung des Arzneimittels ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ciltacabtagene Autoleucel	Einmalgabe	1	1	1

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).²

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsch nittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ciltacabtagene Autoleucel	≤ 100 kg: 0,5 – 1 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T- Zellen pro kg	0,5 – 1 x 10 ⁶ /kg	1 Einzelinfusions- beutel	1	1 Einzelinfusions- beutel
	> 100 kg: 0,5 – 1 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T- Zellen	0,5 – 1 x 10 ⁸ /kg			

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels
Ciltacabtagene Autoleucel	1 Einzel- infusions- beutel	420 000 €	0 € ³	420 000 €

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung.

³ Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Vorbehandelnde Chemotherapie zur Lymphozytendepletion

Das Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid² (300 mg/m² = 570 mg) und Fludarabin² (30 mg/m² = 57 mg), erfolgt täglich über 3 Tage, wobei die Infusion von Ciltacabtagene Autoleucel 5 bis 7 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

Prämedikation

Zur Prämedikation werden 30-60 min vor Behandlungsbeginn ein Antipyretikum (Paracetamol, 650-1000 mg, peroral oder intravenös) und ein Antihistaminikum (Diphenhydramin, 25-50 mg, peroral oder intravenös) verabreicht.

Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und humanes Immundefizienz-Virus (HIV)

Das Vorliegen einer Infektion mit HBV, HCV und HIV ist zu testen, bevor die Behandlung mit Ciltacabtagene Autoleucel eingeleitet wird.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
<i>Chemotherapie zur Lymphodepletion</i>							
Cyclophosphamid ² 300 mg/m ² (= 570 mg) 1 x täglich intravenös über 3 Tage							
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	84,41 €	2,00 €	9,25 €	73,16 €	3	73,16 €
Fludarabin ² 30 mg/m ² (= 57 mg) 1 x täglich intravenös über 3 Tage							
Fludarabin 2 ml à 25mg/ml	1 IFK	118,50 €	2,00 €	5,09 €	111,41 €	3	668,46 €
<i>Prämedikation</i>							
Paracetamol 1 x 500 mg – 1 x 1 000 mg	10 TAB x 500 mg 10 TAB x 1000 mg	2,96 € 3,32 €	0,22 € 0,19 €	0,19 € 0,16 €	2,55 € 2,97 €	1 1	0,25 € 0,30 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Diphenhydramin 1 x 25 mg – 1 x 50 mg	20 UTA x 25 mg	3,70 €	0,15 €	0,13 €	3,42 €	1	0,34 €
	20 TAB x 50 mg	4,38 €	0,17 €	0,14 €	4,07 €	1	0,41 €
<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>							
Hepatitis-B-Virus-(HBV)-Antikörper (GOP-Ziffer 32614)		-			5,90 €	1	5,90 €
Hepatitis-C-Virus-(HCV)-Antikörper (GOP-Ziffer 32618)		-			9,80 €	1	9,80 €
Humanes Immundefizienz-Virus-(HIV)-1- und HIV-2-Antikörper (GOP-Ziffer 32575)		-			4,45 €	1	4,45 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten; UTA = überzogene Tabletten							

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 14. Februar 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Mai 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 26. Juni 2023 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten) wurde am 21. Juli 2023 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Juli 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. August 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	3. Mai 2023	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	20. Juni 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juni 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Juli 2023 2. August 2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. August 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. August 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Ciltacabtagen autoleucel (rezidiertes / 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 20. Juli 2023 (BAnz AT 30.08.2023 B4) 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 11.09.2023 B1

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 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

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.]	
CARTITUDE-4 (ergänzend dargestellt)			
Endpunkt	Ciltacabtagen autoleucel	Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason (PVd) oder Daratumumab,	Intervention vs. Kontrolle

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

			Pomalidomid und Dexamethason (DPd)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	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>	
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	<i>Mittelwert (SD)</i>
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>	90	
Screening		17,67 (23,5)
Tag 100 nach Infusion		15,59 (23,9)
<i>Insomnie</i>	90	
Screening		26,1 (28,5)
Tag 100 nach Infusion		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[§]	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[§]	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	11 (8,9)			
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	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	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 autoleucler-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 autoleucler) 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 autoleucler 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 autoleucler 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 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

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-Taxe: 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
Vorbehandelnde Chemotherapie zur Lymphozytendepletion					
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 Proteasominhibitor sowie einen Anti-CD38-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.

I. 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

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 11. September 2023
BAnz AT 11.09.2023 B1

Seite 1 von 8

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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 mindestens drei 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 20. Juli 2023 (BAnz AT 30.08.2023 B4) 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

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. Mai 2022):

Carvykti ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem 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 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. 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 multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei 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

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor sowie einen Anti-CD38-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. Januar 2022)

Studie CARTITUDE-4 (ergänzend dargestellt): randomisierte kontrollierte Studie (N = 516): Ciltacabtagen autoleuceel vs. Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason (PVd) oder Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason (DPd); Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit drei Vortherapien (N = 49); (Datenschnitt: 1. November 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.]

CARTITUDE-4 (ergänzend dargestellt)

Endpunkt	Ciltacabtagen autoleuceel		Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason (PVd) oder Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason (DPd)		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
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

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



Morbidität

Studie CARTITUDE-1, ITT-Population		
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^a	N	
Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	124	61 (49,2)
Median [KI] (Monate)	124	27,43 [19,32; NA]
Gesamtansprechrates		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
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		
Fatigue	90	38,29 (26,4)
Screening		35,10 (23,1)
Tag 100 nach Infusion		
Übelkeit und Erbrechen	90	6,43 (11,6)
Screening		6,35 (13,2)
Tag 100 nach Infusion		
Schmerz	90	35,34 (31,6)
Screening		24,87 (26,7)
Tag 100 nach Infusion		
Dyspnoe	90	17,67 (23,5)
Screening		15,59 (23,9)
Tag 100 nach Infusion		
Insomnie	90	26,1 (28,5)
Screening		25,4 (28,5)
Tag 100 nach Infusion		
Appetitlosigkeit	90	16,87 (25,7)
Screening		19,04 (25,9)
Tag 100 nach Infusion		
Obstipation	90	13,24 (20,1)
Screening		6,30 (13,2)
Tag 100 nach Infusion		
Diarrhö	90	17,1 (24,87)
Screening		18,97 (28,2)
Tag 100 nach Infusion		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Studie CARTITUDE-1, PRO-Population ^c		
Veränderung der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 ^f		
Allgemeiner Gesundheitszustand	90	62,1 (21,9)
Screening		65,5 (20,5)
Tag 100 nach Infusion		
Physische Funktion	90	77,8 (22,84)
Screening		77,7 (21,09)
Tag 100 nach Infusion		
Rollenfunktion	90	72,9 (29,76)
Screening		72 (26,24)
Tag 100 nach Infusion		



Soziale Funktion Screening Tag 100 nach Infusion	90	75,8 (27,5) 77,18 (25,44)
Kognitive Funktion Screening Tag 100 nach Infusion	90	82,3 (19,55) 83,6 (19,8)
Emotionale Funktion 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 Ereig- nisse (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 ⁹	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 ⁹	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 $\geq 5\%$		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ^g	124	12 (9,7)
Febrile Neutropenie	124	7 (5,6)
Herzkrankungen	124	8 (6,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	124	11 (8,9)
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 autoleucler		Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason (PVd) oder Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason (DPd)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	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 \geq 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 Krankheits-symptomatik.
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 autoleucler-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; QLO-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 bis 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 autoleucler) 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 autoleucler 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 einer 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 vier Wochen nach der Infusion von Ciltacabtagen autoleucler 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 drei 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)

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Vorbehandelnde Chemotherapie zur Lymphozytendepletion					
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 rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor sowie einen Anti-CD38-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.

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 des Arzneimittelgesetzes ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.



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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Ciltacabtagene autoleucel zur Behandlung des multiplen Myeloms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Februar 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Ciltacabtagene autoleucel eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. Mai 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 21. Juli 2023 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ciltacabtagene Autoleucl (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) - Geme



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ciltacabtagene Autoleucl (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ciltacabtagene Autoleucl
- **Handelsname:** Carvykti
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiples Myelom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-02-15-D-919)

Modul 1

(PDF 385,61 kB)

Modul 2

(PDF 212,09 kB)

Modul 3A

(PDF 886,49 kB)

Modul 4A

(PDF 54,61 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/924/>

15.05.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ciltacabtagene Autoleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) - Geme

Die Nutzenbewertung wurde am 15.05.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,30 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 350,08 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2023
 - Mündliche Anhörung: 26.06.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.06.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**
(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.06.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ciltacabtagene Autoleucl - 2023-02-15-D-919*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 26.06.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.06.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ciltacabtagene Autoleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) - Geme
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26. Juni 2023 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Ciltacabtagen autoleucel**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Stellungnehmer	Posteingang
Janssen-Cilag GmbH	05.06.2023
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	23.05.2023
Gilead Sciences GmbH	31.05.2023
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	31.05.2023
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	02.06.2023
Galapagos Biopharma Germany GmbH	02.06.2023
Prof. Dr. Christoph Scheid, Uniklinik Köln	03.06.2023
Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom	05.06.2023
Amgen GmbH	05.06.2023
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.06.2023
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom; German-speaking Myeloma Multicenter Group	05.06.2023
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	05.06.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Janssen-Cilag GmbH						
Dr. Andreas Bles	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Janine Jakobs	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Christina Schulat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Jörn Sindern	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Dr. Johanna W. Hellinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Maria Kretschmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Camila Fiona Adad	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Jennifer Zader	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Dr. Cathrin Flauaus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Marius Strangl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Galapagos Biopharma Germany GmbH						
Stephanie Helf	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hannes Poker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Prof. Dr. Christoph Scheid, Uniklinik Köln						
Prof. Dr. Christof Scheid	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein
Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom						
Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Prof. Dr. Katja Weisel	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Amgen GmbH						
Dr. Franziska Ertel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Carmen Flossmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Paul Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom; German-speaking Myeloma Multicenter Group						
Prof. Dr. Bernhard Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Hermann Einsele	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Dr. Marion Hliscs	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Katharina Kähm	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gilead Sciences GmbH						
Dr. Markus Finzsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Laura Reimeir	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH

Datum	05.06.2023
Stellungnahme zu	Ciltacabtagene Autoleucel/Carvykti
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden Stellung zu der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 15. Mai 2023 zum Wirkstoff Ciltacabtagene Autoleucel (Ciltacel) für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Vorgangsnummer 2023-02-15-D-919)</p> <p>Im Folgenden nimmt Janssen hauptsächlich zu folgenden Punkten Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Neue Evidenz aus RCT CARTITUDE-4 zu Ciltacel2. Eignung der Studie LocoMMotion für die Nutzenbewertung3. Übertragbarkeit der Studie CARTITUDE-1 auf den deutschen Versorgungskontext4. Strukturgleichheit und Positivität in der vergleichenden Analyse - Sensitivitätsanalysen <p>Zudem nimmt Janssen zu folgenden weiteren Punkten Stellung:</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">5. Relevanz der identifizierten Confounder6. Patientenrelevanz des therapiefreien Intervalls7. Klarstellung zu Angaben im Rahmen der deskriptiven Darstellung des Gesamtüberlebens8. Klarstellung zu Angaben im Rahmen der Verträglichkeitsanalysen	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
<p><u>Zusammenfassung der wesentlichen Punkte</u></p> <p>1. Neue Evidenz aus RCT CARTITUDE-4 zu Ciltacel</p> <p>Mit der Studie CARTITUDE-4 liegen mittlerweile die ersten Daten einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) zu Ciltacel vor. Durch das zusätzliche Einbringen dieser Daten in das gegenständliche Nutzenbewertungsverfahren, können potenzielle Unsicherheiten hinsichtlich der Strukturgleichheit von Patientencharakteristika adressiert werden.</p> <p>Die Studie CARTITUDE-4 schließt Immunmodulator (IMiD)- und Proteasominhibitor (PI)-vorbehandelte, rezidierte und Lenalidomid-refraktäre Patienten mit 1-3 Vortherapien ein und untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Ciltacel gegenüber Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason (PVd) oder Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason (DPd). Damit betrachtet die Studie im Vergleich zu der Studie CARTITUDE-1 in der Gesamtschau ein Patientenkollektiv in früheren Therapielinien. Ein Teil der Studienpopulation fällt in das</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anwendungsgebiet der gegenständlichen Nutzenbewertung. Die Daten der entsprechenden Subpopulation stellt Janssen im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme für das Gesamtüberleben sowie die Verträglichkeit dar.</p> <p>In dieser Subpopulation zeigt sich im Gesamtüberleben in der ersten Interimsanalyse bereits nach der kurzen Nachbeobachtungszeit von 15,2 Monaten (mediane Nachbeobachtungszeit in der Subpopulation) mit einem HR von 0,42 [0,13; 1,32] und einem p-Wert von 0,1322 bei dreifach-exponierten Myelom Patienten in der vierten Therapielinie ein bemerkenswerter Effekt. Dabei ist das Konfidenzintervall vor dem Hintergrund der kurzen Laufzeit und Populationsgröße (20 vs. 29 Patienten) zu betrachten (1).</p> <p>Im Rahmen der Stellungnahme wird die Evidenz zum Gesamtüberleben aus der RCT CARTITUDE-4 zusätzlich mit der bereits vorliegenden Evidenz aus der emulierten Zielstudie aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion zusammengeführt, um Unsicherheiten hinsichtlich der Strukturgleichheit des Vergleiches auszuräumen. Die resultierende Evidenz liefert belastbare Daten über den Therapieeffekt von Ciltacel im Gesamtüberleben im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie in der gesamten bewertungsrelevanten Patientenpopulation. CARTITUDE-4 Daten zur Verträglichkeit werden ebenfalls in den Zusatzanalysen berichtet und liefern zusätzliche Erkenntnisse über das Verträglichkeitsprofil von Ciltacel (1).</p>	<p>Diese Auswertung zur Studie CARTITUDE-4 wurde im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend vorgelegt, um potenzielle Unsicherheiten hinsichtlich der Strukturgleichheit der Patientencharakteristika des indirekten Vergleiches auszuräumen. Vom pharmazeutischen Unternehmer werden allein auf Basis dieser Daten keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet.</p> <p>Davon unbenommen fehlen in den vorgelegten Unterlagen relevante Angaben, unter anderem zur Dokumentation des Studienverlaufes und des Patientenflusses. Gründe für Therapieabbrüche bzw. Nichtverabreichung der Ciltacabtagen autoleucel-Infusion liegen nicht vor.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Auswertung für eine Teilpopulation der Studie CARTITUDE-4 werden daher der vorliegenden Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht zugrunde gelegt. Die Daten werden dennoch ergänzend dargestellt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Eignung der Studie LocoMMotion für die Nutzenbewertung</p> <p>Die prospektive Vergleichskohorte LocoMMotion wurde speziell zur Generierung einer vergleichenden Analyse mit Ciltacel unter Verwendung der Zulassungsstudie CARTITUDE-1 aufgesetzt. Parallel zur Zulassungsstudie hat Janssen somit Daten zum Versorgungsstandard generiert, die durch eine umfassende Datenerhebung hinsichtlich interessierender Endpunkte und potenzieller Confounder eine qualitativ hochwertige vergleichende Analyse ermöglichen. Die Studie LocoMMotion wurde bereits im Jahr 2018 vor Beginn der Rekrutierung der Studie CARTITUDE-1 als externer Vergleichsarm konzipiert und parallel durchgeführt. Die vergleichende Analyse war im Rahmen eines Statistischen Analyseplans präspezifiziert. Für die Studie LocoMMotion liegt Janssen inzwischen der präspezifizierte finale Datenschnitt vor.</p> <p>Die Studie LocoMMotion wird in der wissenschaftlichen Literatur als repräsentativ für den Versorgungsstandard in Europa und den USA beschrieben. Es ist nicht von einer Selektion übermäßig morbider oder therapieungeeigneter Patienten auszugehen. Die eingesetzten Therapieregime entsprechen der Leitlinienempfehlung für das eingeschlossene Patientenkollektiv und umfassen grundsätzlich potente Kombinationstherapien unter Verwendung innovativer Wirkstoffe. Die Ergebnisse der Studie LocoMMotion legen jedoch eindrücklich die unzureichende Verfügbarkeit wirksamer Therapieoptionen in der Versorgungsrealität stark vorbehandelter und refraktärer Patienten dar.</p>	<p>Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Vergleichskohorte der Studie LocoMMotion wurden entsprechend des Anwendungsgebietes von Ciltacabtagen autoleucel definiert, sodass für die externe Vergleichspopulation eine Anzahl von N = 174 Patientinnen und Patienten resultierte.</p> <p>Hinsichtlich der im Dossier vorgelegten Analysen ist jedoch unklar, inwiefern die gesamte LocoMMotion-Kohorte für eine CAR-T-Zell-Therapie bzw. eine Aufnahme in die Studie CARTITUDE-1 geeignet gewesen wäre. Der Allgemeinzustand und die Eignung für eine CAR-T-Zell-Therapie wurden in der Vergleichskohorte nur über das Einschlusskriterium ECOG-PS abgebildet, während in der Studie CARTITUDE-1 mit einer Vielzahl von Ausschlusskriterien für diese selektiert wurde. Die Ein- und Ausschlusskriterien der LocoMMotion-Studie bilden somit die medizinische Eignung und Auswahlmechanismen für eine CAR-T-Zell-Therapie nicht vollständig ab. Das Vorliegen eines Selektionsbias kann somit nicht ausgeschlossen werden. Basierend auf den statistischen Analysen kann eine Positivität der beiden Studienpopulationen auf Basis der vorliegenden Daten nicht gezeigt werden.</p> <p>Die genannten Limitationen konnten durch die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten nicht vollständig ausgeräumt werden.</p> <p>Nach Einschätzung der klinischen Experten sind die Patientenkollektive der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion jedoch vergleichbar und die Patientinnen und Patienten der LocoMMotion-Studie grundsätzlich für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Übertragbarkeit der Studie CARTITUDE-1 auf den deutschen Versorgungskontext</p> <p>Die externe Validität stellt generell eine inhärente Limitation pivotaler Studien dar, unabhängig davon, ob es sich um einarmige Studien oder randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) handelt. Allerdings ist grundsätzlich davon auszugehen, dass sich aus Zulassungsstudien relevante Aussagen für die Zielpopulation ableiten lassen. Erste Daten aus der Versorgungsrealität zu einer anderen CAR-T-Zelltherapie im Anwendungsgebiet zeigen, dass die Studienergebnisse zu CAR-T-Zelltherapien im Multiplen Myelom hervorragend reproduziert werden können, obwohl beim betrachteten Patientenkollektiv Unterschiede hinsichtlich Alter und Gesundheitszustand beobachtet werden. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass die in die Studie CARTITUDE-1 eingeschlossene Patientenpopulation zu selektiert ist, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Ciltacel in der Zielpopulation zu evaluieren.</p>	<p>Unbenommen von dieser Einschätzung der klinischen Experten kann auf der Basis der statistischen Modelle mit definierten Kriterien die Positivität nicht als gegeben angesehen werden.</p> <p>Die gepoolte Analyse der Studien CARTITUDE-1, CARTITUDE-4 und LocoMMotion wird aufgrund der Heterogenität als nicht für die Nutzenbewertung geeignet erachtet.</p> <p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. Strukturgleichheit und Positivität in der vergleichenden Analyse - Sensitivitätsanalysen</p> <p>Um die Strukturgleichheit und Positivität der vergleichenden Analyse zu bestätigen, reicht Janssen zusätzliche Analysen nach. Die Nachreichung umfasst dabei drei aufeinanderfolgende Analyseschritte:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Aktualisierung der vergleichenden Analyse mit dem finalen Datenschnitt der Studie LocoMMotion2. Zusammenführung der vergleichenden Analyse mit Evidenz aus der RCT CARTITUDE-4 zur Erhöhung der Strukturgleichheit3. Berücksichtigung zusätzlicher Einschlusskriterien der Studie CARTITUDE-1 <p>3.1 CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion (zusätzliche Einschlusskriterien zu Schritt 1)</p> <p>3.2 CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion + CARTITUDE-4 (zusätzliche Einschlusskriterien zu Schritt 2)</p> <p>Janssen stellt in der schriftlichen Stellungnahme Auswertungen zum Gesamtüberleben dar. Die Adjustierung der einzelnen Analysen mittels verschiedener Propensity Score-basierter Gewichtungsansätze erlaubt insbesondere, die verbleibende Unsicherheit hinsichtlich der Strukturgleichheit zu reduzieren und ermöglicht die Prüfung der Konsistenz und Robustheit der Ergebnisse im Gesamtüberleben. Neben den Analysen zum Überlebens effekt von Ciltacel werden in den Zusatzanalysen vollständige Analysen zur Verträglichkeit und zum</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>therapiefreien Intervall berichtet, um Aussagen über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie zu ermöglichen (2, 3).</p>																					
<p>Tabelle 1: Gesamtüberleben in der finalen vergleichenden Analyse nach Schritt 3.2 (unter Berücksichtigung der CARTITUDE-4 Daten sowie zusätzlicher CARTITUDE-1 Einschlusskriterien)</p>																					
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 624 790 663">Analysemethode</th> <th data-bbox="799 624 1106 663">HR [95%-KI]; p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="163 683 1106 738">Gesamtüberleben - Hauptadjustierungsset</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="163 746 1106 818">CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion + CARTITUDE-4 ^a (zusätzliche Einschlusskriterien zu Schritt 2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 826 790 866">Naive Analyse</td> <td data-bbox="799 826 1106 866">0,38 [0,26; 0,56] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 874 790 914">ATT</td> <td data-bbox="799 874 1106 914">0,24 [0,16; 0,35] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 922 790 962">ATT mit Trunkierung</td> <td data-bbox="799 922 1106 962">0,31 [0,21; 0,48] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 970 790 1010">ATE</td> <td data-bbox="799 970 1106 1010">0,32 [0,23; 0,46] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1018 790 1058">ATE mit Trunkierung</td> <td data-bbox="799 1018 1106 1058">0,33 [0,22; 0,50] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1066 790 1106">Matching</td> <td data-bbox="799 1066 1106 1106">0,43 [0,25; 0,74] p=0,0022</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="163 1114 1106 1332"> <p>Abkürzungen: ATE: Average Treatment Effects (durchschnittlicher Behandlungseffekt); ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall. a: Ergebnisse nach Schritt 3.2. Die Ergebnisse der Zwischenschritte sind in Zusatzanalysen dargestellt Quelle: Janssen_Zusatzanalysen_2 (2)</p> </td> </tr> </tbody> </table>		Analysemethode	HR [95%-KI]; p-Wert	Gesamtüberleben - Hauptadjustierungsset		CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion + CARTITUDE-4 ^a (zusätzliche Einschlusskriterien zu Schritt 2)		Naive Analyse	0,38 [0,26; 0,56] p<0,0001	ATT	0,24 [0,16; 0,35] p<0,0001	ATT mit Trunkierung	0,31 [0,21; 0,48] p<0,0001	ATE	0,32 [0,23; 0,46] p<0,0001	ATE mit Trunkierung	0,33 [0,22; 0,50] p<0,0001	Matching	0,43 [0,25; 0,74] p=0,0022	<p>Abkürzungen: ATE: Average Treatment Effects (durchschnittlicher Behandlungseffekt); ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall. a: Ergebnisse nach Schritt 3.2. Die Ergebnisse der Zwischenschritte sind in Zusatzanalysen dargestellt Quelle: Janssen_Zusatzanalysen_2 (2)</p>	
Analysemethode		HR [95%-KI]; p-Wert																			
Gesamtüberleben - Hauptadjustierungsset																					
CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion + CARTITUDE-4 ^a (zusätzliche Einschlusskriterien zu Schritt 2)																					
Naive Analyse		0,38 [0,26; 0,56] p<0,0001																			
ATT		0,24 [0,16; 0,35] p<0,0001																			
ATT mit Trunkierung		0,31 [0,21; 0,48] p<0,0001																			
ATE		0,32 [0,23; 0,46] p<0,0001																			
ATE mit Trunkierung	0,33 [0,22; 0,50] p<0,0001																				
Matching	0,43 [0,25; 0,74] p=0,0022																				
<p>Abkürzungen: ATE: Average Treatment Effects (durchschnittlicher Behandlungseffekt); ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall. a: Ergebnisse nach Schritt 3.2. Die Ergebnisse der Zwischenschritte sind in Zusatzanalysen dargestellt Quelle: Janssen_Zusatzanalysen_2 (2)</p>																					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich ein durchweg konsistenter und robuster Überlebens effekt von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie. Die Konsistenz der Ergebnisse zeigt sich dabei sowohl über die verschiedenen Analyseschritte, Adjustierungsmethoden als auch über die Berücksichtigung des Haupt- und Sensitivitätsadjustierungssets hinweg. Die Effektstärke liegt in einer Größenordnung, welche nicht allein durch potenzielle Verzerrung erklärt werden kann. Hierbei ist die hohe Qualität der Daten, insbesondere die Transparenz hinsichtlich relevanter Confounder, zu berücksichtigen (4).</p> <p>Durch die Hinzunahme der Patientenpopulation aus der Studie CARTITUDE-4 in Schritt 2 erhöht sich die Strukturgleichheit in der vergleichenden Analyse. Nach zusätzlicher Berücksichtigung weiterer Einschlusskriterien in Schritt 3.2 kann die Positivität der vergleichenden Analyse für alle dargestellten Adjustierungsansätze sowie die naive Analyse bestätigt werden (siehe Punkt 4). Abbildung 2 visualisiert die Verteilung der Propensity-Scores in Analyseschritt 3 nach Adjustierung.</p>	

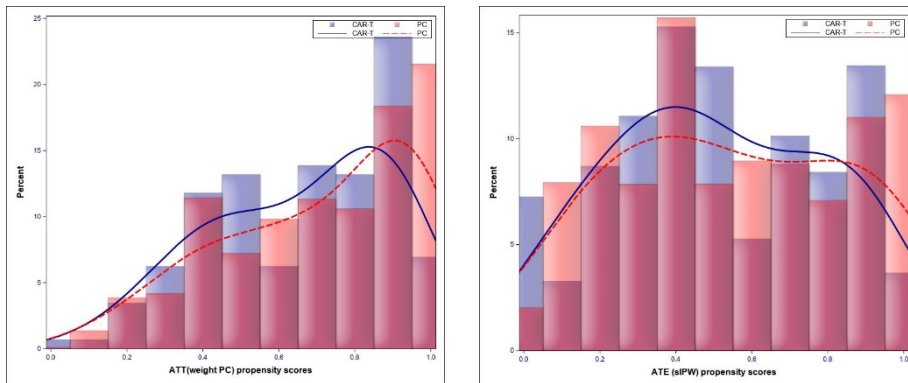


Abbildung 1: Verteilung der Propensity Scores nach Gewichtung mittels ATT (links) und ATE (rechts), Hauptadjustierungsset, Analyseschritt 3.2 (2)

Die Ergebnisse sind konsistent mit den im Dossier präsentierten und in Schritt 1 unter Verwendung des finalen Datenschnitts der LocoMMotion aktualisierten Ergebnissen. Zudem bestätigen sich die Ergebnisse der vergleichenden Analyse (HR: 0,38 [0,26; 0,56]) in einer Subpopulation der RCT CARTITUDE-4, welche die früheste Therapielinie des bewertungsrelevanten Anwendungsgebietes abbildet (HR: 0,42 [0,13; 1,32]). Somit ist auch die für einen aussagekräftigen nicht randomisierten Vergleich wichtige Konsistenz-Bedingung zwischen direkter und indirekter Evidenz erfüllt.

Insgesamt weisen die vorliegenden Effektgrößen auf einen Überlebensvorteil von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie hin, aus dem hinreichend sicher ein Effekt abgeleitet werden kann.

Bei der gepoolten Analyse auf Basis der individuell erhobenen Patientendaten der Studien CARTITUDE-1, CARTITUDE-4 und LocoMMotion wurden die Studie CARTITUDE-1 und der Interventionsarm der Studie CARTITUDE-4 so behandelt, als würden sie aus einer klinischen Studie stammen. Wesentliche Unterschiede im Studiendesign, wie beispielsweise unterschiedliche Erhebungsmethoden und -zeitpunkte der erkrankungsspezifischen Baselinecharakteristika und unterschiedliche Vorgaben zur Brückentherapie, sowie unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiten wurden hierbei nicht berücksichtigt.

Der Heterogenität zwischen den Studien kann bei Nichtberücksichtigung zu einer relevanten Verzerrung führen.

Die gepoolte Analyse der Studien CARTITUDE-1, CARTITUDE-4 und LocoMMotion wird als nicht für die Nutzenbewertung geeignet erachtet.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>1. Neue Evidenz aus RCT CARTITUDE-4 zu Ciltacel</u></p> <p>Mit der Studie CARTITUDE-4 liegen mittlerweile die ersten Daten einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) zu Ciltacel vor. Die Studie CARTITUDE-4 schließt Immunmodulator (IMiD) und Proteasominhibitor (PI) vorbehandelte, rezidierte und Lenalidomid-refraktäre Patienten mit 1-3 Vortherapien ein und untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Ciltacel gegenüber Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason (PVd) oder Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason (DPd). Design und Methodik der Studie sind gemäß CONSORT in den Zusatzanalysen beschrieben (1).</p> <p>Die präspezifizierte 1. Interimsanalyse (Datenschnitt 1. November 2022) der Studie CARTITUDE-4 wurde erstmals im Rahmen des jährlichen ASCO-Kongresses (2.-6. Juni 2023) vorgestellt. Bereits in diesem ersten Datenschnitt zeigt sich für die ITT-Population trotz früherer Therapielinie und unreifer Daten zum Gesamtüberleben ein deutlicher numerischer Effekt zugunsten von Ciltacel (HR: 0.78; [95% KI: 0.50-1.20]) bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 15,9 Monaten. Das progressionsfreie Überleben verdeutlicht mit einer statistisch signifikanten</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Risikoreduktion von 74% den transformativen Wert von Ciltacel für die Versorgung von Patienten mit Multiplem Myelom.</p> <p>Im Vergleich zur Studie CARTITUDE-1 betrachtet die Studie CARTITUDE-4 ein Patientenkollektiv in früheren Therapielinien. Ein Teil der Studienpopulation, Patienten mit 3 Vortherapien und einer CD-38-Vorbehandlung, die eine Krankheitsprogression während der letzten Therapielinie aufweisen, fallen in das Anwendungsgebiet der gegenständlichen Nutzenbewertung. Diese Subpopulation umfasst 20 Patienten im Ciltacel-Arm und 29 Patienten im DPd/PVd-Arm. Die Patientencharakteristika und Verträglichkeitsdaten der Subpopulation der RCT CARTITUDE-4 können den Zusatzanalysen entnommen werden (1). Im Gesamtüberleben zeigt sich für diese Subpopulation ein HR von 0,42 [0,13; 1,32] und ein p-Wert von 0,1374. Abbildung 2 zeigt die zugehörige Kaplan-Meier Kurve. Unter Berücksichtigung der Populationsgröße und der kurzen Nachbeobachtungszeit ist dieser Effekt bei dreifach-exponierten Myelom Patienten in der vierten Therapielinie bemerkenswert.</p>	

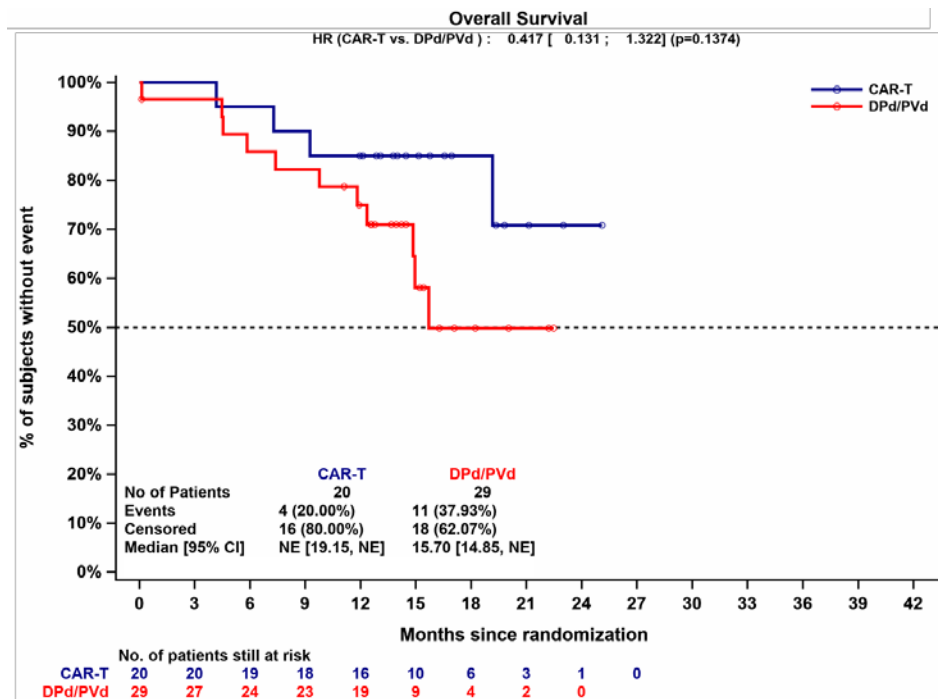


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben der Subpopulation der Studie CARTITUDE-4 im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet (1)

Die in den Zusatzanalysen dargestellten Verträglichkeitsdaten der Subpopulation der RCT CARTITUDE-4 liefern zusätzliche Erkenntnisse zum Nebenwirkungsprofil von Ciltacel. Verglichen mit der in der Studie CARTITUDE-1 dokumentierten Verträglichkeit von Ciltacel zeigen sich in der bewertungsrelevanten Teilpopulation der CARTITUDE-4 gegenüber den Therapieoptionen DPd/DVd keine statistisch signifikanten Unterschiede, weder in den Gesamtraten noch bei schwerwiegenden oder schweren unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse wie

Die laufende Studie CARTITUDE-4 ist eine offene, randomisierte Studie zum Vergleich von Ciltacabtagen autoleucel gegenüber PVd bzw. DPd bei Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor bereits 1-3 Vortherapien, darunter ein Immunmodulator und ein Proteasominhibitor, erhalten haben.

Patientinnen und Patienten mit mehr als drei Vortherapien wurden nicht eingeschlossen. Für die Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für eine Teilpopulation vor, die Erwachsene mit drei Vortherapien, darunter ein Immunmodulator, ein Proteasom-Inhibitor sowie ein Anti-CD38-Antikörper umfasst. Die in die Analysepopulation eingeschlossenen Personen weisen eine Krankheitsprogression während der letzten Therapielinie auf.

Im Interventionsarm der Studie CARTITUDE-4 erhielten die Patientinnen und Patienten nach der Leukapherese regelhaft einen Zyklus einer Brückentherapie (i. d. R. PVd oder DPd, abhängig von der vorherigen Myelom-Therapie), gefolgt von der Konditionierungstherapie zur Lymphozytendepletion und der Ciltacabtagen autoleucel-Infusion.

Primärer Endpunkt der Studie CARTITUDE-4 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere Endpunkte sind u.a. das Gesamtüberleben, das vollständige Ansprechen sowie das stringente vollständige Ansprechen, das Gesamtansprechen, die MRD-Negativität sowie unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität.

Die Studie CARTITUDE-4 wird seit Juni 2020 in insgesamt 88 Studienzentren in Europa, Asien, den USA und Australien durchgeführt. Geplantes Studienende ist nach ca. 250 aufgetretenen Todesfällen innerhalb der Gesamtpopulation.

Es wurden insgesamt 419 Personen in die Studie eingeschlossen (ITT-Population). Stratifiziert wurde u.a. nach

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Neurotoxizitäten oder dem Zytokin-Freisetzungssyndrom. Damit liegen keine Hinweise vor, dass das Verträglichkeitsprofil dem bemerkenswert positiven Therapieeffekt von Ciltacel entgegensteht (1).</p> <p>Gemäß Rapid Report kann die gemeinsame Betrachtung einer (kleinen) Studie mit Randomisierung mit einer (größeren) Studie ohne Randomisierung die Ergebnissicherheit der Gesamtaussage erhöhen (5). Im Rahmen der Stellungnahme wird die Evidenz aus der RCT CARTITUDE-4 daher zusätzlich mit der bereits vorliegenden emulierten Zielstudie aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion zusammengeführt, um Unsicherheiten hinsichtlich der Strukturgleichheit des Vergleiches auszuräumen. Die resultierende Evidenz liefert belastbare Daten über den Therapieeffekt von Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie in der gesamten bewertungsrelevanten Patientenpopulation.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse der dargestellten Subpopulation der RCT CARTITUDE-4 zum Gesamtüberleben und zur Verträglichkeit bilden einen Teil des Anwendungsgebietes der gegenständlichen Nutzenbewertung ab und sollten daher zusammen mit der vergleichenden Analyse der Studien</p>	<p>der Anzahl vorangegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Es wurden Auswertungen des ersten, präspezifizierten Datenschnittes vom 1. November 2022 vorgelegt.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Auswertung für eine Teilpopulation (Personen mit drei Vortherapien), umfasst 49 Personen (Interventionsarm: N=20; Kontrollarm: N=29) und damit lediglich 11,7 % der Gesamtpopulation der Studie CARTITUDE-4.</p> <p>Diese Auswertung zur Studie CARTITUDE-4 wurde im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend vorgelegt, um potenzielle Unsicherheiten hinsichtlich der Strukturgleichheit der Patientencharakteristika des indirekten Vergleiches auszuräumen. Vom pharmazeutischen Unternehmer werden allein auf Basis dieser Daten keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet.</p> <p>Davon unbenommen fehlen in den vorgelegten Unterlagen relevante Angaben, unter anderem zur Dokumentation des Studienverlaufes und des Patientenflusses. Gründe für Therapieabbrüche bzw. Nichtverabreichung der Ciltacabtagen autoleucel-Infusion liegen nicht vor.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Auswertung für eine Teilpopulation der Studie CARTITUDE-4 werden daher der vorliegenden</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	CARTITUDE-1 und LocoMMotion für die Bewertung des Zusatznutzens von Ciltacel berücksichtigt werden.	Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht zugrunde gelegt. Die Daten werden dennoch ergänzend dargestellt.
S.23f	<p><u>2. Eignung der Studie LocoMMotion für die Nutzenbewertung</u></p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Die Behandlung erfolgte im Krankenhaus und/oder in der ambulanten klinischen Praxis. Vorgänge zur Auswahl der Studienzentren sind nicht beschrieben.“</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>„Hinzu kommt, dass die Studie CARTITUDE-1 vor allem in den USA durchgeführt worden ist, während die Patientinnen und Patienten der Studie LocoMMotion zu 91 % aus Europa kamen.</i></p> <p><i>Die S3-Leitlinie zum Multiplen Myelom empfiehlt allen Patientinnen und Patienten im Rezidiv die Teilnahme an einer klinischen Studie. Nicht für den Einschluss in klinische Studien geeignete Personen können daher vermehrt in die „Real World Evidence“-Studien eingeschlossen werden. Auch dies resultiert möglicherweise in einem Selektionsbias.</i></p> <p><i>Insgesamt wird die externe Kontrollstudie aufgrund von Selektionsbias als ungeeignet für einen indirekten Vergleich mit der Studie CARTITUDE-1 bewertet.</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p><u><i>Bedeutung der LocoMMotion für den Versorgungskontext</i></u></p> <p>Die prospektive Vergleichskohorte LocoMMotion wurde speziell zur Generierung einer vergleichenden Analyse mit Ciltacel unter Verwendung der Zulassungsstudie CARTITUDE-1 aufgesetzt. Die Studie LocoMMotion wurde bereits im Jahr 2018 vor Beginn der Rekrutierung der Studie CARTITUDE-1 als externer Vergleichsarm konzipiert, und parallel durchgeführt. Die Studie LocoMMotion spiegelt die Einschlusskriterien der Zulassungsstudie CARTITUDE-1 und erhebt prospektiv umfangreiche Daten zu Patienten- und Erkrankungscharakteristika, Therapiestrategien, sowie Endpunkten aller vier Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Es handelt sich um die erste multinationale, prospektive klinische Studie, die Evidenz zum Versorgungsstandard dreifach exponierter Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom generiert. Die Studienpopulation wird durch ein stark vorbehandeltes Patientenkollektiv mit hohem ungedecktem medizinischem Bedarf charakterisiert, da in der fortgeschrittenen Rezidivtherapie nur noch wenige Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, hochwertige Evidenz zur Versorgung dieser Patienten zu generieren, was aufgrund der Heterogenität innerhalb des Patientenkollektivs mit methodischen</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Herausforderungen verbunden ist. Die Studie LocoMMotion stellt die derzeit beste Evidenz zum aktuellen Behandlungsstandard in dieser Patientengruppe dar und bildet die Grundlage für zahlreiche wissenschaftliche Publikationen (6-9).</p> <p>Mit der Studie LocoMMotion wurden parallel zur Zulassungsstudie Daten zum Versorgungsstandard generiert, die durch eine umfassende Datenerhebung hinsichtlich interessierender Endpunkte und potenzieller Confounder eine qualitativ hochwertige vergleichende Analyse ermöglichen. Die vergleichende Analyse mit der Studie CARTITUDE-1 war im Rahmen eines statistischen Analyseplans präspezifiziert (10) und erfüllt alle Kriterien zur Emulation einer Zielstudie (identisch operationalisierte Endpunkte, zeitliche Parallelität, Adjustierung für relevante Confounder im Anwendungsgebiet etc.) (11) sowie die vom IQWiG definierten Anforderungen an versorgungsnaher Datenerhebungen, durch die vergleichende Analysen z.B. mit einarmigen Zulassungsstudien für eine sachgerechte Nutzenbewertung nutzbar gemacht werden können (5). Von der Qualität und Validität der durch die vergleichende Analyse generierten Erkenntnisse zeugen diverse Publikationen in hochrangigen Fachzeitschriften sowie Präsentationen auf internationalen hämato-onkologischen Kongressen (12, 13).</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>S3-Leitlinienempfehlungen</u></p> <p>Der Verweis des G-BA auf die Empfehlungen der S3-Leitlinie, die für Patienten im Rezidiv die Teilnahme an einer klinischen Studie empfiehlt, kann nicht als Begründung für einen Selektionsbias herangezogen werden. Grundsätzlich umfasst der Begriff klinischer Studien sowohl interventionelle als auch nicht-interventionelle Studien. Die konkrete Empfehlung in der S3-Leitlinie bezieht sich auf Patienten im 1.-3. Rezidiv (14). Das gegenständliche Anwendungsgebiet von Ciltacel und damit auch die Studie LocoMMotion umfasst dreifach-exponierte Patienten ab der vierten Therapielinie. Während somit Patienten im 3. Rezidiv noch umfasst sind, befindet sich der Großteil der Patienten bereits in späteren Therapielinien, sodass primär die Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Wahl der Rezidivtherapie bei >3. Rezidiv herangezogen werden müssen, um eine evidenzbasierte und leitliniengerechte Behandlung der Patienten sicherzustellen. Die Empfehlungen zur Wahl der Rezidivtherapie bei >3. Rezidiv spiegeln sich in der Definition der Vergleichstherapie sowie in den in der Studie LocoMMotion angewandten Regimen wider (14, 15).</p> <p>Darüber hinaus ist nicht davon auszugehen, dass alle Patienten im Anwendungsgebiet die Möglichkeit haben, an einer interventionellen klinischen Studie mit einer innovativen Prüfsubstanz teilzunehmen. Die Verfügbarkeit solcher Studienplätze ist zeitlich sowie örtlich heterogen</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier zur Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator basierend auf Daten der einarmigen, offenen Phase Ib/II-Studie CARTITUDE-1 und der prospektiven, nicht-interventionellen Studie</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und grundsätzlich begrenzt. Forschungsorientierte Versorgungseinrichtungen wie Universitätskliniken schließen daher Patienten, die aus individuellen medizinischen Gesichtspunkten theoretisch für eine klinische Untersuchung eines neuen Therapiekonzeptes infrage kommen würden, gemäß den Empfehlungen der Leitlinie ebenso in nicht-interventionelle klinische Studien wie die prospektive Kohortenstudie LocoMMotion ein.</p> <p><u>LocoMMotion Studienzentren</u></p> <p>Die ausgewählten Zentren der Studie LocoMMotion umfassen größtenteils forschungsorientierte Versorgungseinrichtungen in Deutschland und anderen europäischen Ländern, die auch geeignet sind, eine CAR-T-Zelltherapie durchzuführen. Im Rahmen der Stellungnahme reicht Janssen eine Liste der an der Studie LocoMMotion beteiligten klinischen Zentren nach (16). Die Auswahl der beteiligten Studienzentren erfolgte nach demselben Prinzip wie bei der Durchführung interventioneller Studien unter Berücksichtigung von Richtlinien der Good Clinical Practice. Ein Großteil der beteiligten Zentren erfüllt sämtliche Voraussetzungen zur qualitätsgesicherten Durchführung einer CAR-T-Zelltherapie. Zudem ist ein direkter Selektionsbias innerhalb der Zentren nicht anzunehmen, da keine Überschneidung der teilnehmenden Zentren</p>	<p>LocoMMotion dargestellt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden ergänzende Analysen unter Berücksichtigung des finalen Datenschnittes der Studie LocoMMotion sowie der randomisierten kontrollierten Studie CARTITUDE-4 vorgelegt.</p> <p>Im Dossier wurden Auswertungen nach verschiedenen Adjustierungsmethoden (unadjustiert, Propensity Score-basierte Gewichtung für Average Treatment Effect on Treated (ATT)- und Average Treatment Effect (ATE)-Ansatz, Propensity Score Matching) mit einem Hauptadjustierungsset und einem Sensitivitätsadjustierungsset vorgelegt.</p> <p>Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Vergleichskohorte der Studie LocoMMotion wurden entsprechend des Anwendungsgebietes von Ciltacabtagen autoleucel definiert, sodass für die externe Vergleichspopulation eine Anzahl von N = 174 Patientinnen und Patienten resultierte.</p> <p>Hinsichtlich der im Dossier vorgelegten Analysen ist jedoch unklar, inwiefern die gesamte LocoMMotion-Kohorte für eine CAR-T-Zell-Therapie bzw. eine Aufnahme in die Studie CARTITUDE-1 geeignet gewesen wäre. Der Allgemeinzustand und die Eignung für eine CAR-T- Zell-Therapie wurden in der Vergleichskohorte nur über das Einschlusskriterium ECOG-PS abgebildet, während in der Studie CARTITUDE-1 mit einer</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit den Studienzentren der CARTITUDE-1 besteht. Die einzig andere derzeit zugelassene CAR-T-Zelltherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms war zum Zeitpunkt der Durchführung nicht flächendeckend verfügbar. Die im Rahmen der LocoMMotion eingesetzten Therapieregime bilden die Versorgungsrealität sowie die Leitlinienempfehlungen für das eingeschlossene Patientenkollektiv adäquat ab. Unter allen 248 eingeschlossenen Patienten erhielten 90% ein Therapieregime, welches einen innovativen Wirkstoff umfasst. Zudem wurden 60% mit einer Dreifachkombination behandelt (12). Entsprechend ist nicht von einer Selektion übermäßig morbider oder therapieungeeigneter Patienten auszugehen. Die wissenschaftliche Literatur beschreibt die Studie LocoMMotion als repräsentativ für den Versorgungsstandard sowohl in Europa als auch den USA, sodass die unterschiedliche örtliche Fokussierung im Vergleich zu Studie CARTITUDE-1 keine bedeutende Limitation darstellt (12).</p> <p><u>Die Studie LocoMMotion als Abbild der unzureichenden Versorgungsrealität</u></p> <p>Eine Auswahl der in der Studie LocoMMotion eingesetzten Therapieregime findet sich im Vergleichsarm einer randomisierten, kontrollierten Studie in der Rezidivtherapie (2-4 Vortherapien) des</p>	<p>Vielzahl von Ausschlusskriterien für diese selektiert wurde. Die Ein- und Ausschlusskriterien der LocoMMotion-Studie bilden somit die medizinische Eignung und Auswahlmechanismen für eine CAR-T-Zell-Therapie nicht vollständig ab. Das Vorliegen eines Selektionsbias kann somit nicht ausgeschlossen werden. Basierend auf den statistischen Analysen kann eine Positivität der beiden Studienpopulationen auf Basis der vorliegenden Daten nicht gezeigt werden.</p> <p>Die genannten Limitationen konnten durch die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten nicht vollständig ausgeräumt werden.</p> <p>Nach Einschätzung der klinischen Experten sind die Patientenkollektive der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion jedoch vergleichbar und die Patientinnen und Patienten der LocoMMotion-Studie grundsätzlich für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet.</p> <p>Unbenommen von dieser Einschätzung der klinischen Experten kann auf der Basis der statistischen Modelle mit definierten Kriterien die Positivität nicht als gegeben angesehen werden.</p> <p>Um eine notwendige Strukturgleichheit zu erreichen, ist bei der Durchführung eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator die Berücksichtigung aller relevanten</p>

Multiplen Myeloms, der Studie KarMMa-3, wieder. In der ersten Interimsanalyse der KarMMa-3 Studie betrug die mediane Zeit bis zum PFS-Ereignis im Kontrollarm 4,4 Monate bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,8 Monaten (17). Im Vergleich hierzu wurde im Rahmen der Studie LocoMMotion ein medianes PFS von 4,6 Monaten bei einer Nachbeobachtungszeit von 16,76 Monaten beobachtet. Diese konsistenten Ergebnisse bestätigen, dass in der Studie LocoMMotion nicht von einer Selektion übermäßig morbider, für die Teilnahme an einer klinischen Studie (wie bspw. der CARTITUDE-1 oder KarMMa-3) ungeeigneter Patienten auszugehen ist. Die Studie LocoMMotion repräsentiert das Patientenkollektiv im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet damit adäquat und beschreibt zugleich die unzureichende Verfügbarkeit wirksamer Therapieoptionen. Eine systematische Verzerrung des in der vergleichenden Analyse der Studien CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion beobachteten Therapieeffektes durch Selektionsbias kann damit aus Sicht von Janssen ausgeräumt werden.

Präspezifizierter finaler Datenschnitt der Studie LocoMMotion

Für die Studie LocoMMotion liegt Janssen inzwischen der präspezifizierte finale Datenschnitt vor. Im Rahmen von Qualitätsüberprüfungen gemäß den Richtlinien der Good Clinical Practice wurde eine zusätzliche Datenbereinigung durch eine Clinical Research Organization durchgeführt. Hierdurch ergeben sich Korrekturen in den Patientencharakteristika. Bei zwei Patienten wurde die Anzahl vorheriger Therapielinien re-klassifiziert. Dieser Anpassung liegen Kombinationsregime zugrunde, welche zuvor als zwei separate, nach der finalen Überprüfung jedoch als eine Therapielinie definiert wurden. In der Folge fallen diese Patienten nicht länger in das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet, da sie das Kriterium von

Confounder als Adjustierungsvariablen notwendig. Die Auswahl der Confounder durch den pharmazeutischen Unternehmer erfolgte systematisch und wird als sachgerecht bewertet. Es wurden insgesamt 12 Confounder für die Hauptanalyse identifiziert.

Bezogen auf die Analysen liegt eine hohe Anzahl fehlender Werte bei einigen wesentlichen Baselinecharakteristika und potentiellen Confoundern der LocoMMotion-Kohorte sowie in unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten und -methoden der Baselinecharakteristika in den beiden Studien vor. Informationen zu den Patientencharakteristika der überlappenden naiven Patientenpopulation wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht vorgelegt. Die Überlappung auf Basis der vorliegenden Daten ist gering, eine abschließende Wertung kann nicht erfolgen.

Insgesamt ist eine ausreichende Balanciertheit zwischen den Studienpopulationen nicht gegeben.

Dies zeigt sich insbesondere bei den gewichteten Analysen (u.a. ATE-Analyse). Mit dem Ziel potenzielles Confounding aufzuheben, wurden hierbei Pseudopopulationen erzeugt. Für die ATE-Analyse wurden als Folge der Gewichtung 126 bzw. 136 Personen (von 124 aus der Studie CARTITUDE-1 bzw. 110 aus der Studie LocoMMotion) in das Hauptadjustierungsset eingeschlossen. Anhand der vorgelegten Unterlagen kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern sich die erzeugten Pseudopopulationen von der Gesamtpopulation unterscheiden und ob sich die Ergebnisse für die Pseudopopulationen auf die Gesamtpopulation übertragen lassen. Bezogen auf die Balanciertheit zeigen sich für 4 der 12 herangezogenen Confounder inadäquate SMDs (standardisierte Mittelwertsdifferenz). Die Balanciertheit wird daher als nicht ausreichend erachtet.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mindestens drei vorherigen Therapielinien nicht erfüllen. Somit reduziert sich die betrachtete Analysepopulation von 174 auf 172 Patienten.</p> <p><u><i>Eignung für die vergleichende Analyse</i></u></p> <p>Aufgrund fehlender Randomisierung kann das Vorliegen von Strukturungleichheiten zwischen den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion nicht ausgeschlossen werden. Der resultierende Vergleich ist demnach mit Limitationen behaftet, die bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen sind. Dies bedeutet jedoch nicht, dass die Studie LocoMMotion nicht für eine vergleichende Analyse mit der Studie CARTITUDE-1 in der Nutzenbewertung geeignet ist. Mittels geeigneter Zuschnitte und statistischer Adjustierungsmethoden unter Berücksichtigung relevanter Confounder wird die Unsicherheit hinsichtlich einer fehlenden Strukturgleichheit beider Arme adressiert. Auch unter Berücksichtigung potenzieller weiterer Unsicherheiten liegt der Effektschätzer für das Gesamtüberleben stets in einer Größenordnung, aus der hinreichend sicher ein Effekt abgeleitet werden kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Zudem ergeben sich auf Basis der durchgeführten Analysen (z.B. Trimmung) hohe Fallzahlverluste.</p> <p>Insgesamt führen die fehlende Balanciertheit sowie die hohen Fallzahlverluste dazu, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten, gewichteten Analysen nicht sinnvoll interpretierbar sind.</p> <p>Auch das Propensity Score Matching führt zu einer starken Patientenselektion in beiden Kohorten. Es wurden jeweils 48 Personen aus der Studie CARTITUDE-1 (38,7 %) und aus der Studie LocoMMotion (43,6 %) in das Hauptadjustierungsset eingeschlossen. Anhand der vorgelegten Unterlagen kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern sich die untersuchte Teilpopulation von der Gesamtpopulation unterscheidet und ob sich die Ergebnisse für die Teilpopulation auf die Gesamtpopulation übertragen lassen.</p> <p>Angesichts der vorgenannten Gründe wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können. Der</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Studie LocoMMotion ist geeignet um eine vergleichende Analyse mit der Studie CARTITUDE-1 zum Zweck der Nutzenbewertung zu generieren. Die Ergebnisse der vergleichenden Analyse sollten daher berücksichtigt werden.	indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.
S.26, S.41	<p><u>3. Übertragbarkeit der Studie CARTITUDE-1 auf den deutschen Versorgungskontext</u></p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Es muss beachtet werden, dass die Personen in der Studie CARTITUDE-1 streng selektiert worden sind und die LocoMMotion Kohorte die Population aus dem Versorgungsalltag widerspiegelt.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Es ist unklar, ob die engen Einschlusskriterien, die bestimmte Komorbiditäten von der Studienteilnahme ausschlossen, zu einer streng selektierten Kohorte führen und somit die Vergleichbarkeit zum Versorgungsalltag einschränken. Im European Public Assessment Report (EPAR) wurde beschrieben, dass die Studienpopulation vor allem junge Personen mit guten prognostischen Eigenschaften einschloss. Dies sei limitierend für die externe Validität auf die Gesamtpopulation in der klinischen Praxis.</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Die Studie Ciltacel wurde ausschließlich in den USA und z. T. in Japan durchgeführt. Die Zeit von Leukapherese bis zur Infusion ist somit nur eingeschränkt für die Versorgung in Deutschland aussagekräftig. Es ist unklar, ob die Erkenntnisse aus der in den USA durchgeführten klinischen Studie CARTITUDE-1 zur Anwendung einer CAR-T-Therapie uneingeschränkt auf den Versorgungsalltag in Deutschland übertragbar sind.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p><u>Externe Validität der Zulassungsstudie CARTITUDE-1</u></p> <p>Es ist grundsätzlich davon auszugehen, dass alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen. Allerdings sind spezifische Behandlungsmodalitäten von Ciltacel sowie die Vorgaben der Fachinformation zu berücksichtigen, aus denen – auch in der Versorgungsrealität – eine charakteristische Zielpopulation resultiert. Die Zulassungsstudie CARTITUDE-1 schließt Patienten ein, die aufgrund ihrer individuellen Voraussetzungen im Rahmen einer klinischen Untersuchung vor Marktzulassung Ciltacel erhalten konnten.</p> <p>Die externe Validität von pivotalen Zulassungsstudien, einschließlich RCT, ist ein in der wissenschaftlichen Literatur ausführlich diskutiertes Thema (18, 19). In diesem Kontext wird auch der Mehrwert von</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>versorgungsnahen Daten wie der nicht-interventionellen Kohortenstudie LocoMMotion betont (20, 21). Zur einzig weiteren bisher zugelassenen CAR-T-Zelltherapie im Multiplen Myelom, Idecel, liegen bereits Daten aus der Versorgungsrealität vor. Diese beschreiben ein Patientenkollektiv, welches im Vergleich zum Kollektiv der pivotalen Zulassungsstudie etwas älter ist und eine schlechtere Organfunktion aufweist. Hinsichtlich der betrachteten Endpunkte konnten jedoch fast identische Ergebnisse wie in der pivotalen Studie erzielt werden (22). Es ist daher davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie CARTITUDE-1 auf die Zielpopulation übertragbar sind und in der Versorgungsrealität reproduziert werden können. Es liegt keine Verzerrung durch Selektion der Studienpopulation vor.</p> <p><u>Übertragbarkeit der Studienergebnisse aus den USA auf den deutschen Versorgungskontext</u></p> <p>Es sind keine Einschränkungen hinsichtlich der Übertragbarkeit der im Rahmen der Studie CARTITUDE-1 generierten Erkenntnisse zur Anwendung von Ciltacel auf den deutschen Versorgungsalltag zu erwarten. Insgesamt ist der Versorgungsstandard in den beteiligten Studienzentren vergleichbar mit dem aktuellen deutschen Versorgungsstandard und es besteht eine hohe Konsistenz hinsichtlich der</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in deutschen, europäischen und amerikanischen Leitlinien empfohlenen Therapieschemata im vorliegenden Behandlungssetting (14, 23-25).</p> <p>Auch die beobachtete Zeitspanne zwischen Apherese und Infusion ist übertragbar auf die Versorgung in Deutschland. Diese betrug im Median 47 Tage und variierte zwischen 41 Tagen und 167 Tagen (26). Maßgeblich für den Zeitabstand ist der Herstellungsprozess des personalisierten Arzneimittels. Es sind jedoch zahlreiche weitere Faktoren zu benennen, die in der Studie sowie im Versorgungsalltag Einfluss haben und in einem komplexen logistischen Zusammenspiel berücksichtigt werden müssen. Hierbei ist zum Beispiel die Wahl einer Bridging-Therapie zu nennen, deren Therapiezyklus vollständig abgeschlossen sein muss, bevor die Konditionierungstherapie zur Vorbereitung der Infusion eingeleitet werden kann. Des Weiteren muss die Kapazität zur Durchführung der Apherese und der Infusion auf Seiten des behandelnden Zentrums zeitlich abgestimmt werden mit der Kapazität zur Herstellung des Infusionsbeutels auf Seiten Janssens. Ob ein Patient in Deutschland, in den USA oder einem anderen Land behandelt wird, hat keinen unmittelbaren Einfluss auf den Zeitabstand zwischen Apherese und Infusion, vielmehr ist dieser bestimmt durch individuelle Faktoren. Die in der Studie CARTITUDE-1 beobachtete breite Spannweite der Zeitabstände ist ein guter Anhaltspunkt für die in der Versorgung zu erwartende Variabilität.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es ergeben sich keine Einschränkungen bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CARTITUDE-1 auf den deutschen Versorgungskontext.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel nach § 35a SGB V.</p>
	<p><u>4. Strukturgleichheit und Positivität in der vergleichenden Analyse - Sensitivitätsanalysen</u></p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Klinische Laborwerte wurden in der Studie LocoMMotion zu Baseline erhoben. Es ist unklar, wieso diese nicht als Ein- oder Ausschlusskriterium für den indirekten Vergleich verwendet wurden. Es liegt für einzelne Laborwerte ein hoher Anteil an fehlenden Werten vor, andererseits wurden bestimmte Laborwerte fast vollständig erhoben (z. B. Hämoglobin, Leukozyten, Lymphozyten). Einzelne Laborwerte deuten darauf hin, dass nicht die gesamte LocoMMotion-Kohorte auf Basis der Laborwerte für eine CAR-T-Therapie bzw. Studienaufnahme geeignet gewesen wäre.</i></p> <p>[...]</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Für die Umsetzung eines Target Trials hätten die Laborwerte, die zum Teil in der Studie LocoMMotion auch erhoben worden sind, als Einschlusskriterien analog zu den Einschlusskriterien der Studie CARTITUDE-1 verwendet werden müssen.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Auf Basis der vorgelegten Daten wäre es nicht möglich, dass jede teilnehmende Person der LocoMMotion Kohorte in die Studie CARTITUDE-1 hätte aufgenommen werden können (z. B. Komorbiditäten) und somit liegt ein Selektionsbias vor. Zudem kann nicht von einer Positivität der beiden Studienpopulation ausgegangen werden.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Die durchgeführten Analysen führen zum Ausschluss einer signifikanten Anzahl der Personen aus der jeweiligen Studienpopulationen oder zur Wahl von extremen Gewichten, sodass diese Effektschätzer und die dazugehörigen Konfidenzintervalle auf Basis der vorgelegten Daten und durchgeführten Analysen nicht sinnvoll für die Nutzenbewertung interpretierbar sind. Das durchgeführte exakte Propensity Score Matching führt zu einem Fallzahlverlust von mehr als 50 % der Personen in der Interventionsgruppe im Hauptadjustierungsset.</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Um die Strukturgleichheit und Positivität der vergleichenden Analyse zu bestätigen, reicht Janssen zusätzliche Analysen nach. Die Nachreichung umfasst dabei drei aufeinanderfolgende Analyseschritte:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Aktualisierung der vergleichenden Analyse mit dem finalen Datenschnitt der Studie LocoMMotion2. Zusammenführung der vergleichenden Analyse mit Evidenz aus der RCT CARTITUDE-4 zur Erhöhung der Strukturgleichheit3. Berücksichtigung zusätzlicher Einschlusskriterien der Studie CARTITUDE-1 <p>3.1 CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion (zusätzliche Einschlusskriterien zu Schritt 1)</p> <p>3.2 CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion + CARTITUDE-4 (zusätzliche Einschlusskriterien zu Schritt 2)</p> <p><u>Schritt 1: Aktualisierung der vergleichenden Analyse mit dem finalen Datenschnitt der Studie LocoMMotion</u></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Janssen aktualisiert die im Rahmen des Nutzendossiers eingereichte vergleichende Analyse unter Berücksichtigung des finalen Datenschnittes der Studie LocoMMotion. Vor dem Hintergrund der dreiwöchigen Abgabefrist und angesichts des hohen Analyseaufwands beschränkt Janssen sich dabei auf die Endpunkte der Mortalität, der Verträglichkeit und des therapiefreien Intervalls. Dies umfasst im Hinblick auf Validität, Patientenrelevanz und Verzerrungspotenzial die relevantesten Endpunkte für die gegenständliche Nutzenbewertung, sodass eine Bewertung des Zusatznutzens von Ciltacel erfolgen kann. Analysen zu den weiteren Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität können Modul 4 des eingereichten Nutzendossiers entnommen werden.</p> <p>Im Rahmen von Qualitätsüberprüfungen wurde für die Studie LocoMMotion eine zusätzliche Datenbereinigung durch eine Clinical Research Organization durchgeführt. Hierdurch ergeben sich Korrekturen in den Patientencharakteristika. Bei zwei Patienten wurde die Anzahl vorheriger Therapielinien bzw. die Krankheitsprogression während der letzten Therapie reklassifiziert. Dieser Anpassung liegt in einem Fall ein Kombinationsregime zugrunde, welches zuvor als zwei separate, nach der finalen Überprüfung jedoch als eine Therapielinie definiert wurde. In einem zweiten Fall wurde die Krankheitsprogression zunächst während der letzten Therapie dokumentiert und nach Qualitätskontrolle zu einer</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krankheitsprogression nach der letzten Therapie reklassifiziert. In der Folge fallen diese Patienten nicht länger in das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet, da sie sie das Kriterium von mindestens drei vorherigen Therapielinien bzw. einer Progression während der letzten Therapie nicht erfüllen. Somit reduziert sich die betrachtete Analysepopulation von 174 auf 172 Patienten.</p> <p>Die Zusammenfassung der aus Schritt 1 resultierenden Überlebens-effekte ist Tabelle 3 zu entnehmen. Die diagnostischen Plots und Kaplan-Meier Kurven (2) sowie die vollständige Darstellung der Verträglichkeit und des therapiefreien Intervalls (3) zu den aktualisierten Analysen des Vergleiches CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion sind den Zusatzanalysen zu entnehmen.</p> <p><u>Schritt 2: Zusammenführung der vergleichenden Analyse mit Evidenz aus der RCT CARTITUDE-4 zur Erhöhung der Strukturgleichheit</u></p> <p>Um Unsicherheiten hinsichtlich der Strukturgleichheit des Vergleichs auszuräumen, wird die Evidenz aus der RCT CARTITUDE-4 zusätzlich mit der bereits vorliegenden Target Trial Emulation aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion zusammengeführt. Die resultierende Evidenz liefert belastbare Daten über den Therapieeffekt von Ciltacel im Vergleich zu</p>	<p>Angesichts der vorgenannten Gründe wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können. Der indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>Bei der gepoolten Analyse auf Basis der individuell erhobenen Patientendaten der Studien CARTITUDE-1, CARTITUDE-4 und LocoMMotion wurden die Studie CARTITUDE-1 und der Interventionsarm der Studie CARTITUDE-4 so behandelt, als würden sie aus einer klinischen Studie stammen. Wesentliche Unterschiede im Studiendesign, wie beispielsweise unterschiedliche Erhebungsmethoden und -zeitpunkte der erkrankungsspezifischen Baselinecharakteristika und</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer patientenindividuellen Therapie in der gesamten bewertungsrelevanten Patientenpopulation. Die zusammengeführten Daten der RCT CARTITUDE-4 mit der emulierten Zielstudie aus den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion unterstreichen die Eignung des Vergleiches für die Nutzenbewertung.</p> <p>Die Zusammenfassung der in Schritt 2 resultierenden Überlebenswirkungen ist Tabelle 3 zu entnehmen. Die diagnostischen Plots und Kaplan-Meier Kurven sind den Zusatzanalysen zu entnehmen (2).</p> <p><u>Schritt 3: Sensitivitätsanalysen zur Berücksichtigung zusätzlicher Einschlusskriterien der Studie CARTITUDE-1 in der Vergleichskohorte LocoMMotion</u></p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung regt der G-BA an, zusätzliche Einschlusskriterien, insbesondere Laborwerte, <i>post-hoc</i> im Rahmen der Target Trial Emulation zu berücksichtigen. Janssen greift diesen Vorschlag für eine zusätzliche Reduzierung der durch eine Imbalance der Patientencharakteristika induzierten Unsicherheit auf und reicht die entsprechenden Auswertungen im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme nach.</p>	<p>unterschiedliche Vorgaben zur Brückentherapie, sowie unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiten wurden hierbei nicht berücksichtigt.</p> <p>Der Heterogenität zwischen den Studien kann bei Nichtberücksichtigung zu einer relevanten Verzerrung führen.</p> <p>Die gepoolte Analyse der Studien CARTITUDE-1, CARTITUDE-4 und LocoMMotion wird als nicht für die Nutzenbewertung geeignet erachtet</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hierbei werden alle in den CARTITUDE-1-Einschlusskriterien zu berücksichtigenden Schwellenwerte für Laborparameter auf das bereits auf geeignete Vergleichstherapien zugeschnittene Patientenkollektiv der LocoMMotion angewandt.</p> <p>In Schritt 3.1 werden die Einschlusskriterien auf die in Schritt 1 dargestellte, vergleichende Analyse der Studie CARTITUDE-1 mit der Studie LocoMMotion angewandt. Abschließend erfolgt zur finalen Ableitung des Zusatznutzens von Ciltacel in Schritt 3.2 die Berücksichtigung der zusätzlichen Einschlusskriterien in der in Schritt 2 dargestellten, vergleichenden Analyse der Studie CARTITUDE-1 mit der Studie LocoMMotion unter Zusammenführung mit der RCT CARTITUDE-4.</p> <p>Auf Basis der in der RCT definierten Einschlusskriterien erfüllen alle der in Schritt 2 zusammengeführten Patienten aus der Studie CARTITUDE-4 auch die Einschlusskriterien der Studie CARTITUDE-1. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Anwendung der aufgeführten Einschlusskriterien zur Adressierung der Strukturgleichheit durchgeführt wird. Die grundsätzliche Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie wird hingegen nicht durch die gegenständlichen Einschlusskriterien bestimmt. Entsprechend können auch Patienten aus der Studie LocoMMotion, welche die aufgeführten Kriterien nicht erfüllen, für eine Behandlung mit Ciltacel infrage kommen.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>Verbleibende Imbalancen hinsichtlich wichtiger Confounder werden für eine präzise Schätzung mittels einer Adjustierung durch Propensity Score basierte Gewichtungsansätze adressiert.</p> <p>Tabelle 2 stellt die zusätzlichen Einschlusskriterien der Studie CARTITUDE-1 dar, die im Rahmen der Analyseschritte 3.1 und 3.2 für die vergleichenden Analysen verwendet werden.</p> <p>Tabelle 2: Zusätzliche Einschlusskriterien der Studie CARTITUDE-1</p> <table border="1" data-bbox="288 847 1243 1342"> <thead> <tr> <th colspan="2">Hämatologisch</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hämoglobin</td> <td>≥8,0 g/dL (≥5 mmol/l)</td> </tr> <tr> <td>Thrombozyten</td> <td>≥50 x 10⁹/l</td> </tr> <tr> <td>Lymphozyten</td> <td>≥0,3 x 10⁹/l</td> </tr> <tr> <td>Absolute Neutrophilenzahl</td> <td>≥0,75 x 10⁹ /l</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Chemisch</th> </tr> <tr> <td>AST und ALT</td> <td>≤3,0 x obere Grenze des Normalwertes (ULN)</td> </tr> <tr> <td>Kreatinin Clearance</td> <td>≥40 ml/min/1,73 m²</td> </tr> <tr> <td>Totales Bilirubin</td> <td>≤2,0 x ULN</td> </tr> <tr> <td>Korrigiertes Serum Kalzium</td> <td>≤12,5 mg/dl (≤3,1 mmol/l) oder freie Kalzium-Ionen ≤6,5 mg/dl (≤1,6 mmol/l)</td> </tr> </tbody> </table>	Hämatologisch		Hämoglobin	≥8,0 g/dL (≥5 mmol/l)	Thrombozyten	≥50 x 10 ⁹ /l	Lymphozyten	≥0,3 x 10 ⁹ /l	Absolute Neutrophilenzahl	≥0,75 x 10 ⁹ /l	Chemisch		AST und ALT	≤3,0 x obere Grenze des Normalwertes (ULN)	Kreatinin Clearance	≥40 ml/min/1,73 m ²	Totales Bilirubin	≤2,0 x ULN	Korrigiertes Serum Kalzium	≤12,5 mg/dl (≤3,1 mmol/l) oder freie Kalzium-Ionen ≤6,5 mg/dl (≤1,6 mmol/l)	
Hämatologisch																						
Hämoglobin	≥8,0 g/dL (≥5 mmol/l)																					
Thrombozyten	≥50 x 10 ⁹ /l																					
Lymphozyten	≥0,3 x 10 ⁹ /l																					
Absolute Neutrophilenzahl	≥0,75 x 10 ⁹ /l																					
Chemisch																						
AST und ALT	≤3,0 x obere Grenze des Normalwertes (ULN)																					
Kreatinin Clearance	≥40 ml/min/1,73 m ²																					
Totales Bilirubin	≤2,0 x ULN																					
Korrigiertes Serum Kalzium	≤12,5 mg/dl (≤3,1 mmol/l) oder freie Kalzium-Ionen ≤6,5 mg/dl (≤1,6 mmol/l)																					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Zusammenfassung der in Schritt 3.1 und 3.2 resultierenden Überlebenswirkungen ist Tabelle 3 zu entnehmen. Die diagnostischen Plots und Kaplan-Meier Kurven (2) sowie die vollständige Darstellung der Verträglichkeit und des therapiefreien Intervalls (3) zu den Analysen des Vergleiches CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion unter Berücksichtigung der zusätzlichen Einschlusskriterien sind den Zusatzanalysen zu entnehmen.</p> <p><u><i>Abschließende Zusammenfassung der nachgereichten Analysen</i></u></p> <p>Tabelle 3 liefert eine Übersicht der Gesamtüberlebenswirkungen von Schritt 1 bis Schritt 3.2 unter Berücksichtigung des Hauptadjustierungssets. Analog dazu stellt <u>Anhang 1</u> der Stellungnahme die Ergebnisse für Schritt 1 bis Schritt 3.2 unter Berücksichtigung des Sensitivitätsadjustierungssets dar.</p> <p>Die Adjustierung der Analysen mittels verschiedener Propensity Score basierter Gewichtungansätze adressiert insbesondere die verbleibende Unsicherheit hinsichtlich der Strukturgleichheit und ermöglicht die Prüfung der Konsistenz und Robustheit der Ergebnisse im Gesamtüberleben.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<p>Tabelle 3: Übersicht der Ergebnisse Schritt 1 bis Schritt 3.2; Hauptadjustierungsset</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 624 918 683">Analysemethode</th> <th data-bbox="918 624 1240 683">HR [95%-KI]; p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="291 683 1240 746">Hauptadjustierungsset</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="291 746 1240 826">Schritt 1: Aktualisierung mit neuem LocoMMotion Datenschnitt</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 826 918 874">Naive Analyse</td> <td data-bbox="918 826 1240 874">0,30 [0,21; 0,44] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 874 918 922">ATT</td> <td data-bbox="918 874 1240 922">0,20 [0,14; 0,29] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 922 918 970">ATT mit Trunkierung</td> <td data-bbox="918 922 1240 970">0,22 [0,15; 0,32] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 970 918 1018">ATE</td> <td data-bbox="918 970 1240 1018">0,40 [0,29; 0,54] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1018 918 1066">ATE mit Trunkierung</td> <td data-bbox="918 1018 1240 1066">0,26 [0,17; 0,38] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1066 918 1114">Matching</td> <td data-bbox="918 1066 1240 1114">0,29 [0,16; 0,50] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="291 1114 1240 1185">Schritt 2: Zusammenführung mit CARTITUDE-4 RCT Evidenz</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1185 918 1233">Naive Analyse</td> <td data-bbox="918 1185 1240 1233">0,31 [0,22; 0,44] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1233 918 1281">ATT</td> <td data-bbox="918 1233 1240 1281">0,23 [0,16; 0,34] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1281 918 1329">ATT mit Trunkierung</td> <td data-bbox="918 1281 1240 1329">0,26 [0,18; 0,37] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1329 918 1367">ATE</td> <td data-bbox="918 1329 1240 1367">0,38 [0,28; 0,52] p<0,0001</td> </tr> </tbody> </table>	Analysemethode	HR [95%-KI]; p-Wert	Hauptadjustierungsset		Schritt 1: Aktualisierung mit neuem LocoMMotion Datenschnitt		Naive Analyse	0,30 [0,21; 0,44] p<0,0001	ATT	0,20 [0,14; 0,29] p<0,0001	ATT mit Trunkierung	0,22 [0,15; 0,32] p<0,0001	ATE	0,40 [0,29; 0,54] p<0,0001	ATE mit Trunkierung	0,26 [0,17; 0,38] p<0,0001	Matching	0,29 [0,16; 0,50] p<0,0001	Schritt 2: Zusammenführung mit CARTITUDE-4 RCT Evidenz		Naive Analyse	0,31 [0,22; 0,44] p<0,0001	ATT	0,23 [0,16; 0,34] p<0,0001	ATT mit Trunkierung	0,26 [0,18; 0,37] p<0,0001	ATE	0,38 [0,28; 0,52] p<0,0001	
Analysemethode	HR [95%-KI]; p-Wert																													
Hauptadjustierungsset																														
Schritt 1: Aktualisierung mit neuem LocoMMotion Datenschnitt																														
Naive Analyse	0,30 [0,21; 0,44] p<0,0001																													
ATT	0,20 [0,14; 0,29] p<0,0001																													
ATT mit Trunkierung	0,22 [0,15; 0,32] p<0,0001																													
ATE	0,40 [0,29; 0,54] p<0,0001																													
ATE mit Trunkierung	0,26 [0,17; 0,38] p<0,0001																													
Matching	0,29 [0,16; 0,50] p<0,0001																													
Schritt 2: Zusammenführung mit CARTITUDE-4 RCT Evidenz																														
Naive Analyse	0,31 [0,22; 0,44] p<0,0001																													
ATT	0,23 [0,16; 0,34] p<0,0001																													
ATT mit Trunkierung	0,26 [0,18; 0,37] p<0,0001																													
ATE	0,38 [0,28; 0,52] p<0,0001																													

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="286 528 920 571">ATE mit Trunkierung</td> <td data-bbox="920 528 1247 571">0,28 [0,19; 0,40] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 571 920 614">Matching</td> <td data-bbox="920 571 1247 614">0,22 [0,13; 0,36] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="286 614 1247 657">Schritt 3: Berücksichtigung zusätzlicher Einschlusskriterien der Studie CARTITUDE-1</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="286 657 1247 700">Schritt 3.1: CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion (zusätzliche Einschlusskriterien zu Schritt 1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 700 920 743">Naive Analyse</td> <td data-bbox="920 700 1247 743">0,37 [0,25; 0,56] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 743 920 786">ATT</td> <td data-bbox="920 743 1247 786">0,20 [0,13; 0,30] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 786 920 829">ATT mit Trunkierung</td> <td data-bbox="920 786 1247 829">0,29 [0,18; 0,46] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 829 920 873">ATE</td> <td data-bbox="920 829 1247 873">0,29 [0,20; 0,42] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 873 920 916">ATE mit Trunkierung</td> <td data-bbox="920 873 1247 916">0,31 [0,20; 0,47] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 916 920 959">Matching</td> <td data-bbox="920 916 1247 959">0,33 [0,18; 0,62] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="286 959 1247 1002">Schritt 3.2: CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion + CARTITUDE-4 (zusätzliche Einschlusskriterien zu Schritt 2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1002 920 1045">Naive Analyse</td> <td data-bbox="920 1002 1247 1045">0,38 [0,26; 0,56] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1045 920 1088">ATT</td> <td data-bbox="920 1045 1247 1088">0,24 [0,16; 0,35] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1088 920 1131">ATT mit Trunkierung</td> <td data-bbox="920 1088 1247 1131">0,31 [0,21; 0,48] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1131 920 1174">ATE</td> <td data-bbox="920 1131 1247 1174">0,32 [0,23; 0,46] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1174 920 1217">ATE mit Trunkierung</td> <td data-bbox="920 1174 1247 1217">0,33 [0,22; 0,50] p<0,0001</td> </tr> </table>	ATE mit Trunkierung	0,28 [0,19; 0,40] p<0,0001	Matching	0,22 [0,13; 0,36] p<0,0001	Schritt 3: Berücksichtigung zusätzlicher Einschlusskriterien der Studie CARTITUDE-1		Schritt 3.1: CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion (zusätzliche Einschlusskriterien zu Schritt 1)		Naive Analyse	0,37 [0,25; 0,56] p<0,0001	ATT	0,20 [0,13; 0,30] p<0,0001	ATT mit Trunkierung	0,29 [0,18; 0,46] p<0,0001	ATE	0,29 [0,20; 0,42] p<0,0001	ATE mit Trunkierung	0,31 [0,20; 0,47] p<0,0001	Matching	0,33 [0,18; 0,62] p<0,0001	Schritt 3.2: CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion + CARTITUDE-4 (zusätzliche Einschlusskriterien zu Schritt 2)		Naive Analyse	0,38 [0,26; 0,56] p<0,0001	ATT	0,24 [0,16; 0,35] p<0,0001	ATT mit Trunkierung	0,31 [0,21; 0,48] p<0,0001	ATE	0,32 [0,23; 0,46] p<0,0001	ATE mit Trunkierung	0,33 [0,22; 0,50] p<0,0001	
ATE mit Trunkierung	0,28 [0,19; 0,40] p<0,0001																																	
Matching	0,22 [0,13; 0,36] p<0,0001																																	
Schritt 3: Berücksichtigung zusätzlicher Einschlusskriterien der Studie CARTITUDE-1																																		
Schritt 3.1: CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion (zusätzliche Einschlusskriterien zu Schritt 1)																																		
Naive Analyse	0,37 [0,25; 0,56] p<0,0001																																	
ATT	0,20 [0,13; 0,30] p<0,0001																																	
ATT mit Trunkierung	0,29 [0,18; 0,46] p<0,0001																																	
ATE	0,29 [0,20; 0,42] p<0,0001																																	
ATE mit Trunkierung	0,31 [0,20; 0,47] p<0,0001																																	
Matching	0,33 [0,18; 0,62] p<0,0001																																	
Schritt 3.2: CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion + CARTITUDE-4 (zusätzliche Einschlusskriterien zu Schritt 2)																																		
Naive Analyse	0,38 [0,26; 0,56] p<0,0001																																	
ATT	0,24 [0,16; 0,35] p<0,0001																																	
ATT mit Trunkierung	0,31 [0,21; 0,48] p<0,0001																																	
ATE	0,32 [0,23; 0,46] p<0,0001																																	
ATE mit Trunkierung	0,33 [0,22; 0,50] p<0,0001																																	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<table border="1" data-bbox="293 528 1240 740"> <tr> <td data-bbox="293 528 920 571">Matching</td> <td data-bbox="920 528 1240 571">0,43 [0,25; 0,74] p=0,0022</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="293 571 1240 740"> Abkürzungen: ATE: Average Treatment Effects (durchschnittlicher Behandlungseffekt); ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall. Quelle: Janssen_Zusatzanalysen_2 (2) </td> </tr> </table> <p data-bbox="293 815 1240 1161">Die nachfolgenden Abbildungen visualisieren die Propensity Score Verteilung sowie deren Überlappung vor (naiv) und nach Adjustierung (ATT und ATE) unter Verwendung des Hauptadjustierungssets nach dem finalen Analyseschritt 3.2. Grafiken zu weiteren Adjustierungsmethoden (Trunkierung, Matching), dem Sensitivitätsadjustierungsset sowie zu den Schritten 1 und 2 sind in den Zusatzanalysen dargestellt (2). Zusätzlich finden sich dort Darstellungen zur Balanciertheit der Adjustierungsvariablen und Kaplan-Meier Kurven zu allen durchgeführten Analysen zum Gesamtüberleben (2).</p>	Matching	0,43 [0,25; 0,74] p=0,0022	Abkürzungen: ATE: Average Treatment Effects (durchschnittlicher Behandlungseffekt); ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall. Quelle: Janssen_Zusatzanalysen_2 (2)		
Matching	0,43 [0,25; 0,74] p=0,0022					
Abkürzungen: ATE: Average Treatment Effects (durchschnittlicher Behandlungseffekt); ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall. Quelle: Janssen_Zusatzanalysen_2 (2)						

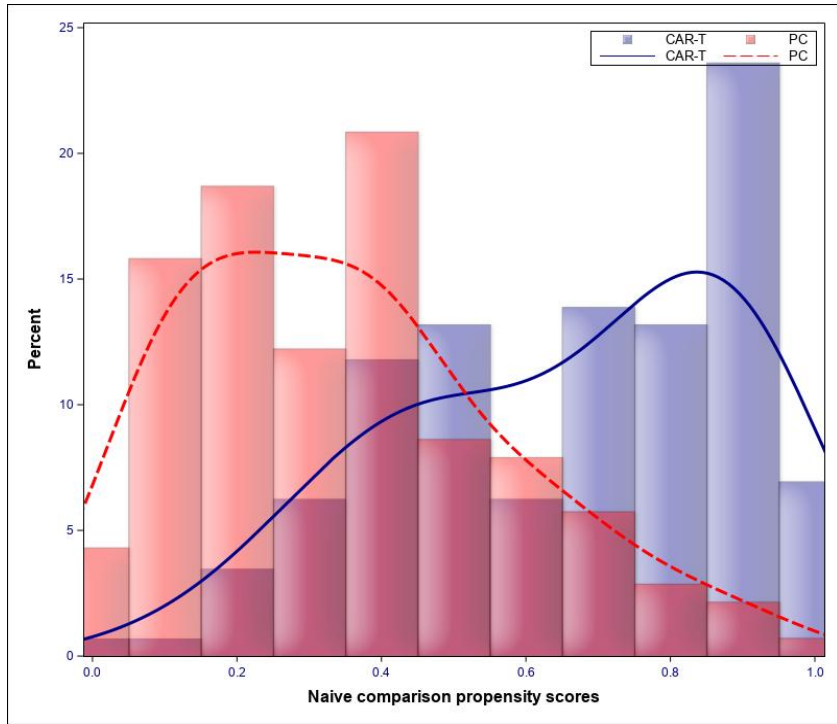


Abbildung 3: Propensity Score Verteilung nach Schritt 3.2, naive Analyse (2)

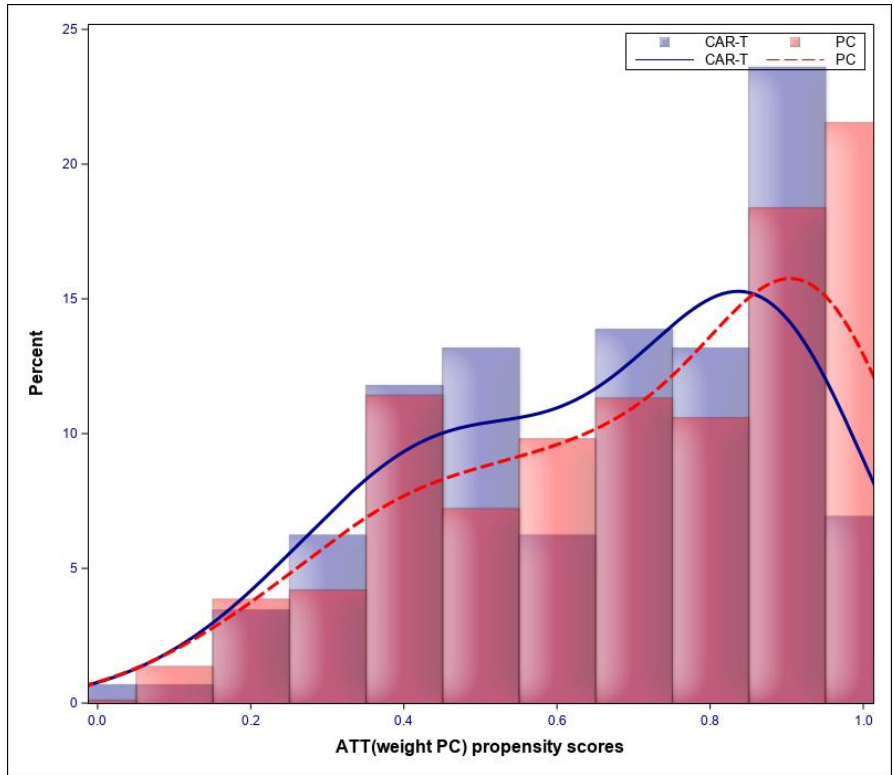


Abbildung 4: Propensity Score Verteilung nach Schritt 3.2, ATT Gewichtung, Hauptadjustierungsset (2)

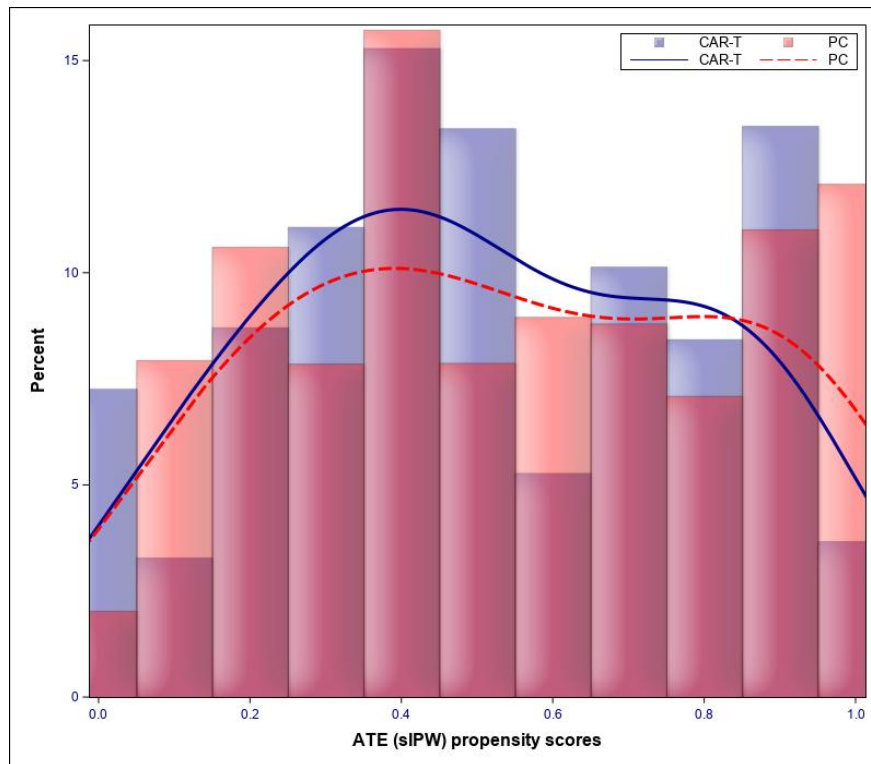


Abbildung 5: Propensity Score Gewichtung nach Schritt 3.2, ATE Gewichtung, Haupt-adjustierungsset (2)

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich ein durchweg konsistenter und robuster Überlebens effekt von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie. Die Konsistenz der Ergebnisse zeigt sich dabei sowohl über verschiedene Adjustierungsmethoden als auch über die Berücksichtigung des Haupt- und Sensitivitätsadjustierungssets hinweg. Die Effektstärke liegt in einer Größenordnung, welche nicht allein durch potenzielle Verzerrung erklärt werden kann. Hierbei ist die hohe

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Qualität der Daten, insbesondere die Transparenz hinsichtlich relevanter Confounder, zu berücksichtigen (4).</p> <p>Durch die Hinzunahme der Patientenpopulation aus der Studie CARTITUDE-4 in Schritt 2 erhöht sich die Strukturgleichheit in der vergleichenden Analyse. Nach zusätzlicher Berücksichtigung weiterer Einschlusskriterien in Schritt 3.2 kann die Positivität in der vergleichenden Analyse für alle dargestellten Adjustierungsansätze sowie die naive Analyse bestätigt werden. Die Ergebnisse sind konsistent mit den im Dossier präsentierten und in Schritt 1 unter Verwendung des finalen Datenschnitts aktualisierten Ergebnissen. Zudem bestätigen sich die Ergebnisse der vergleichenden Analyse (HR: 0,38 [0,26; 0,56]) in einer Subpopulation der RCT CARTITUDE-4, welche die früheste Therapielinie des bewertungsrelevanten Anwendungsgebietes abbildet (HR: 0,42 [0,13; 1,32]) (1). Somit ist auch die für einen aussagekräftigen nicht randomisierten Vergleich wichtige Konsistenz-Bedingung zwischen direkter und indirekter Evidenz erfüllt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für Ciltacel liegt ein Überlebens-effekt vor, welcher aufgrund der beobachteten Effektstärke, insbesondere vor dem Hintergrund der</p>	<p>Bezogen auf die vorgelegten Analysen des indirekten Vergleichs (gewichtete Analysen, PS-Matching) bestehen erhebliche Unsicherheiten in Bezug auf die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen insbesondere hinsichtlich der Balanciertheit und hoher Fallzahlverluste. Der vorgelegte indirekte Vergleich wird insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können.</p> <p>Die gepoolte Analyse der Studien CARTITUDE-1, CARTITUDE-4 und LocoMMotion wird aufgrund der Heterogenität als nicht für die Nutzenbewertung geeignet erachtet.</p> <p>Die Daten zu der Teilpopulation der Studie CARTITUDE-4 werden der vorliegenden Bewertung nicht zugrunde gelegt, jedoch ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Datenqualität, nicht allein durch Verzerrung erklärt werden kann. Strukturgleichheit der Patientencharakteristika und Positivität werden im Rahmen mehrerer Sensitivitätsanalysen (Hinzunahme der CARTITUDE-4, Berücksichtigung zusätzliche Einschlusskriterien in der Studie LocoMMotion) evaluiert. Es zeigen sich durchweg konsistente und robuste Ergebnisse, welche für die Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen sind.	Zur Studie CARTITUDE-1 hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vorgelegt. Aufgrund des einarmigen Studiendesign ermöglichen diese Daten jedoch keine vergleichende Bewertung.
S. 25	<p><u>5. Relevanz der identifizierten Confounder</u></p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung</p> <p><i>„Es wurden insgesamt 34 Confounder identifiziert, die gleichzeitig einen Einfluss auf den Endpunkt „Gesamtüberleben“ und die Behandlung (also Eignung für eine CAR-T-Therapie) haben. Eine genaue Auflistung findet sich in Tabelle 23 im Anhang. Auf Basis der vorgelegten Daten ist nicht erkennbar, ob eine Sortierung der Confounder nach der jeweiligen Relevanz erfolgt ist.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Eine Sortierung der Confounder nach Relevanz erfolgte durch die klinischen Experten im Rahmen der durchgeführten Interviews. Die Experten wurden gebeten, je Variable Sicherheit und Stärke des Einflusses</p>	<p>Um eine notwendige Strukturgleichheit zu erreichen, ist bei der Durchführung eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator die Berücksichtigung aller relevanten Confounder als Adjustierungsvariablen notwendig. Die Auswahl der Confounder durch den pharmazeutischen Unternehmer erfolgte systematisch und wird als sachgerecht bewertet. Es wurden insgesamt 12 Confounder für die Hauptanalyse identifiziert.</p> <p>Bezogen auf die Analysen liegt eine hohe Anzahl fehlender Werte bei einigen wesentlichen Baselinecharakteristika und potentiellen Confoundern der LocoMMotion-Kohorte sowie in unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten und -methoden der Baselinecharakteristika in den beiden Studien vor.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auf Outcome bzw. Therapieentscheidung einzuschätzen (27). Die Angaben wurden bei der Identifikation des finalen Adjustierungssets berücksichtigt.	Informationen zu den Patientencharakteristika der überlappenden naiven Patientenpopulation wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht vorgelegt. Die Überlappung auf Basis der vorliegenden Daten ist gering, eine abschließende Wertung kann nicht erfolgen.
S.16	<p><u>6. Patientenrelevanz des therapiefreien Intervalls</u></p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Die Zeit direkt nach einer Infusion mit CAR-T-Zellen geht bei vielen Personen mit Komplikationen einher, die einer Behandlung bedürfen. Daher wird nicht davon ausgegangen, dass diese Zeit als Bestandteil eines therapiefreien Intervalls angesehen werden kann.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die einmalige Infusion der CAR-T-Zellen ist ein charakteristisches Merkmal des Therapiekonzeptes, welches in zahlreichen Untersuchungen als positiver Aspekt identifiziert wird. Insbesondere betroffene Patienten empfinden die therapiefreie Zeit als enorme Erleichterung, die einen erheblichen Zugewinn an Lebensqualität widerspiegelt (28). Einige</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten beschreiben, dass die Therapie mit Ciltacel ihnen einen Alltag wie vor ihrer Erkrankung ermöglicht (29).</p> <p>Potenzielle therapiebedingte Komplikationen nach einer Infusion mit CAR-T-Zellen treten in der Regel in einem Zeitraum von bis zu 14 Tagen nach der Infusion auf. Danach befinden sich Patienten, die einmalig CAR-T-Zellen erhalten haben, in einem behandlungsfreien Intervall, wohingegen die fortlaufende Behandlung für Patienten mit Standardtherapien andauert. Die mediane Zeit bis zur Initiierung einer nachfolgenden Therapie ist in der Studie CARTITUDE-1 nach über 28 Monaten nicht erreicht. Über den gesamten Zeitraum befinden sich Patienten in einer andauernden, tiefen Remission, in der keinerlei behandlungsbedürftige therapieund erkrankungsassoziierte Komplikationen auftreten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Janssen erachtet die Dauer des therapiefreien Intervalls von deutlich über 2 Jahren im Kontext der CAR-T-Zelltherapie als unmittelbar patientenrelevant und hält daher eine Berücksichtigung der Auswertungen als Morbiditätsendpunkt in der Nutzenbewertung für gerechtfertigt.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel nach § 35a SGB V.
S.33	<p><u>7. Klarstellung zu Angaben im Rahmen der deskriptiven Darstellung des Gesamtüberlebens</u></p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung:</p> <p>„1) Über 4 Personen aus der Japan-Kohorte, die keine Ciltacel-Infusion erhalten haben, liegen keine Informationen vor.</p> <p>2) Es liegen keine Informationen über die Definition des Zensierungsereignisses vor.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Gemäß ITT-Prinzip sind die nicht infundierten Patienten in die Analyse eingegangen. Weitere Informationen zu den vier Personen aus der Japan-Kohorte können dem Interims-Studienbericht zur Japan-Kohorte, S. 13 (30) entnommen werden. Zwei Personen hatten eine Krankheitsprogression, eine Person ein unerwünschtes Ereignis (positiver</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kryptokokkentest) und eine Person zog ihre Einverständniserklärung zurück.</p> <p>Die Definition der Zensierungsereignisse in der Studie CARTITUDE-1 kann dem Nutzendossier Modul 4, S. 217 oder dem statistischen Analyseplan, S. 27 entnommen werden (31). Wenn der Patient noch lebt oder der Überlebensstatus unbekannt ist, erfolgt die Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes. Patienten, die nach dem Zurückziehen der Einverständniserklärung versterben, gehen als Ereignis in die Auswertung ein.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die aufgeführten Informationen liegen in den Studienunterlagen zur Studie CARTITUDE-1 und im Modul 4 des Nutzendossiers vor.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel nach § 35a SGB V.</p>
S.20	<p><u>8. Klarstellung zu Angaben im Rahmen der Verträglichkeitsanalysen</u></p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung:</p> <p><i>„SUE wurden laut Modul 4 auch nach Tag 100 nach Infusion unabhängig vom Kausalzusammenhang bis zum Ende der Nachbeobachtung oder bis zur</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Initiierung einer subsequenten Myelom-Therapie erhoben. In den Studienunterlagen konnte diese Angabe nicht verifiziert werden.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Unklar ist auch, warum nach 3 Monaten nur noch gezielte UE/SUE dargestellt wurden. Eine valide Erfassung und Auswertung aller Sicherheitsereignisse für den Zeitraum > Tag 100 nach Ciltacel-Infusion ist somit nicht möglich. Durch die Neuartigkeit des Therapieansatzes ist unklar, ob auch zu späteren Phasen andere UE auftreten könnten.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die in Modul 4 berichteten Angaben zur Erhebung der SUE können dem Anhang 18 (Adverse Event Reporting Guidance for Study 68284528MMY2001) des CARTITUDE-1 Studienprotokolls (Amendment 5) entnommen werden (32). Der tabellarischen Darstellung ist zu entnehmen, dass SUE unabhängig von ihrem Kausalzusammenhang bis zum Studienende der Studie CARTITUDE-1 sowie in der Langzeiterhebungsstudie CARTINUE weiter erhoben werden sollen.</p> <p>Die tabellarische Darstellung gibt zudem wieder, dass spezifische UE unabhängig von ihrem Kausalzusammenhang und ihrem Schweregrad bis</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zum Studienende der CARTITUDE-1 sowie in der Langzeiterhebungsstudie CARTINUE weiter erhoben werden sollen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die im Protokoll getroffenen Maßnahmen stellen eine hinreichende Erhebung von relevanten unerwünschten Ereignissen in der Studie CARTITUDE-1 sicher. Mit der Langzeiterhebungsstudie CARTINUE wird zudem sichergestellt, dass auch unerwünschte Ereignisse, die potenziell erst in späten Phasen auftreten, adäquat erfasst und ausgewertet werden.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel nach § 35a SGB V.</p>

Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen_1*. 2023.
2. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen_2*. 2023.
3. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen_3*. 2023.
4. IQWiG. *AbD-Konzept A22-83. Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B) – Bewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A22-83. IQWiG-Berichte – Nr. 1497 Version: 1.0 Stand: 13.01.2023. 2023 [abgerufen am]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a22-83_etranacogen-dezaparvovec-haemophilie-b_abd-konzept_v1-0.pdf.*
5. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Rapid Report. IQWiG-Berichte - Nr. 863. Version 1.1. Stand: 13.05.2020. 2020 [abgerufen am: 17.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung-rapid-report_v1-1.pdf.*
6. Delforge M, Moreau P, Einsele H, De Stefano V, Lindsey-Hill J, Vincent L, et al. *Health-related quality of life (HRQoL) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving real-life current standard of care (SOC) in the LocoMMotion study [unpublished presentation of Abstract #8030, ASCO Annual Meeting, June 3-7, 2022] 2022.*
7. Einsele H, Moreau P, De Stefano V, Dytfeld D, Angelucci E, Benjamin R, et al. *Subgroup analyses in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving real-life current standard of care (SOC) in the LocoMMotion study [unpublished presentation of Abstract #8031, ASCO Annual Meeting, June 3-7, 2022] 2022.*
8. Mateos M-V, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. *LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Leukemia. 2022;36(5):1371-1376.*
9. Moreau P, Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, et al. *LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma [unpublished presentation of Abstract #3057, 63rd ASH Annual Meeting, December 11-14, 2021]. 2021.*
10. Janssen-Cilag Ltd. *Statistical Analysis Plan. Adjusted comparison of outcomes for JNJ-68284528 in CARTITUDE-1 (MMY2001) versus standard of care in LOCOMMOTION (MMY4001) in tri-exposed R/R MM patients JNJ-68284528 and Standard of Care for Relapsed Refractory Multiple Myeloma. 28 September 2020. 2020.*
11. Hernán MA, Robins JM. *Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. Am J Epidemiol. 2016;183(8):758-764.*
12. Mateos MV, Weisel K, Martin T, Berdeja JG, Jakubowiak A, Stewart AK, et al. *Adjusted comparison of outcomes between patients from CARTITUDE-1 versus multiple myeloma patients with prior exposure to PI, IMiD and anti-CD38 antibody from the*

- prospective, multinational LocoMMotion study of real-world clinical practice. Haematologica. 2022.*
13. Mateos MV, Weisel K, Martin T, Berdeja JG, Jakubowiak A, Stewart AK, et al. *Ciltacabtagene Autoleucler for Triple-Class Exposed Multiple Myeloma: Adjusted Comparisons of CARTITUDE-1 Patient Outcomes Versus Therapies from Real-World Clinical Practice from the LocoMMotion Prospective Study [unpublished presentation from the 63rd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; December 11-14, 2021; Atlanta, GA]. 2021.*
 14. Leitlinienprogramm Onkologie. (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, Februar 2022. AWMF-Registernummer: 018/035OL. 2022 [abgerufen am: 07.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.*
 15. Janssen-Cilag Limited. *Interim Non-interventional Study Report-1. A Prospective, Multinational Study of Real-Life Current Standards of Care in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Who Received at Least 3 Prior Lines of Therapy Including PI, IMiD, and CD38 Monoclonal Antibody Treatment. LocoMMotion. Protocol 68284528MMY4001. Standard-of-Care for Relapsed Refractory Multiple Myeloma. 13 December 2021. 2021.*
 16. Janssen Research and Development. *List of investigators. LocoMMotion - Protocol ID: 68284528MMY4001. o. J.*
 17. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK, et al. *Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2023;388(11):1002-1014.*
 18. Fortin M, Smith SM. *Improving the external validity of clinical trials: the case of multiple chronic conditions. J Comorb. 2013;3(Spec Issue):30-35.*
 19. Tan YY, Papez V, Chang WH, Mueller SH, Denaxas S, Lai AG. *Comparing clinical trial population representativeness to real-world populations: an external validity analysis encompassing 43 895 trials and 5 685 738 individuals across 989 unique drugs and 286 conditions in England. Lancet Healthy Longev. 2022;3(10):e674-e689.*
 20. Eichler HG, Pignatti F, Schwarzer-Daum B, Hidalgo-Simon A, Eichler I, Arlett P, et al. *Randomized Controlled Trials Versus Real World Evidence: Neither Magic Nor Myth. Clin Pharmacol Ther. 2021;109(5):1212-1218.*
 21. Wu J, Wang C, Toh S, Pisa FE, Bauer L. *Use of real-world evidence in regulatory decisions for rare diseases in the United States-Current status and future directions. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2020;29(10):1213-1218.*
 22. Hansen DK, Sidana S, Peres LC, Colin Leitzinger C, Shune L, Shrewsbury A, et al. *Idecabtagene Vicleucler for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience From the Myeloma CAR T Consortium. Journal of Clinical Oncology. 2023;JCO.22.01365.*

23. NCCN. *National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma, Version 3.2023. Multiple Myeloma. 2023 [abgerufen am: 30.05.2023]. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1445>.*
24. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. *Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(†)*. *Ann Oncol.* 2021;32(3):309-322.
25. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, et al. *Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group*. *The Lancet Oncology.* 2021;22(3):e105-e118.
26. Janssen Research and Development LLC. *Primary Analysis Clinical Study Report. A Phase 1b-2, Open-Label Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. CARTITUDE-1 Protocol 68284528MMY2001. Phase: 1b-2. JNJ-68284528 (ciltacabtagene autoleucl). Date: 11 December 2020.* 2020.
27. Xcenda. *Systematic literature review and expert interviews to identify and validate potential determinants of overall survival, quality of life, and safety in relapsed and refractory multiple myeloma. Final report. 01 December 2022.* 2022.
28. Weisel K, Mateos MV, Vincent L, Martin T, Berdeja JG, Jakubowiak A, et al. *ADJUSTED COMPARISON OF PATIENT REPORTED OUTCOMES FROM CARTITUDE-1 AND LOCOMMOTION COMPARING CILTACABTAGENE AUTOLEUCEL VERSUS REAL WORLD CLINICAL PRACTICE IN TRIPLE-CLASS EXPOSED MULTIPLE MYELOMA*. *Hemasphere.* 2022;6(Supplement 3):1653-1654.
29. RTI Health Solutions. *Qualitative Interviews to Evaluate Subject Expectations and Treatment Experiences in a Multiple Myeloma Clinical Study. Final Summary Report. September 30, 2021.* 2021.
30. Janssen Pharmaceutical K.K. *Interim Clinical Study Report for Japanese Cohort of Phase 2. A Phase 1b-2, Open-Label Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. CARTITUDE-1. Protocol 68284528MMY2001; Phase 1b-2. JNJ-68284528 (ciltacabtagene autoleucl), Date: 16 August 2021.* 2021.
31. Janssen Research and Development. *Statistical Analysis Plan. A Phase 1b-2, Open-Label Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Protocol 68284528MMY2001; Phase 1b-2. 8 August 2019.* 2019.
32. Janssen Research and Development. *Clinical Protocol. A Phase 1b-2, Open-Label Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Protocol 68284528MMY2001; Phase 1b-2. AMENDMENT 5. JNJ-68284528. 15 June 2022.* 2022.

Anhang 1

Übersicht der Ergebnisse Schritt 1 bis Schritt 3.2; Sensitivitätsadjustierungsset

Analysemethode	HR [95%-KI]; p-Wert
Sensitivitätsadjustierungsset	
Schritt 1: Aktualisierung mit neuem LocoMMotion Datenschnitt	
Naive Analyse	0,30 [0,21; 0,44] p<0,0001
ATT	0,21 [0,15; 0,31] p<0,0001
ATT mit Trunkierung	0,29 [0,19; 0,43] p<0,0001
ATE	0,31 [0,23; 0,43] p<0,0001
ATE mit Trunkierung	0,29 [0,20; 0,43] p<0,0001
Matching	0,22 [0,11; 0,44] p<0,0001
Schritt 2: Zusammenführung mit CARTITUDE-4 RCT Evidenz	
Naive Analyse	0,31 [0,22; 0,44] p<0,0001
ATT	0,26 [0,18; 0,38] p<0,0001
ATT mit Trunkierung	0,20 [0,20; 0,42] p<0,0001
ATE	0,31 [0,22; 0,43] p<0,0001
ATE mit Trunkierung	0,30 [0,21; 0,44] p<0,0001
Matching	0,20 [0,11; 0,35] p<0,0001
Schritt 3: Berücksichtigung zusätzlicher Einschlusskriterien der Studie CARTITUDE-1	
Schritt 3.1: CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion (zusätzliche Einschlusskriterien zu Schritt 1)	

Naive Analyse	0,37 [0,25; 0,56] p<0,0001
ATT	0,14 [0,09; 0,22] p<0,0001
ATT mit Trunkierung	0,32 [0,16; 0,68] p<0,0001
ATE	0,20 [0,14; 0,29] p<0,0001
ATE mit Trunkierung	0,35 [0,22; 0,55] p<0,0001
Matching	0,24 [0,10; 0,57] p=0,0014
Schritt 3.2: CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion + CARTITUDE-4 (zusätzliche Einschlusskriterien zu Schritt 2)	
Naive Analyse	0,38 [0,26; 0,56] p<0,0001
ATT	0,22 [0,15; 0,33] p<0,0001
ATT mit Trunkierung	0,33 [0,21; 0,52] p<0,0001
ATE	0,25 [0,17; 0,36] p<0,0001
ATE mit Trunkierung	0,33 [0,22; 0,50] p<0,0001
Matching	0,30 [0,16; 0,56] p=0,0014
Abkürzungen: ATE: Average Treatment Effects (durchschnittlicher Behandlungseffekt); ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall. Quelle: Janssen_Zusatzanalysen_2 (2)	

5.2 Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	23.05.2023
Stellungnahme zu	Ciltacabtagene Autoleucel/Carvykti
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15. Mai 2023 wurde auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die vom G-BA erstellte Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®), der „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 zeigen“ zugelassen ist, veröffentlicht. Als pharmazeutischer Hersteller von onkologischen Präparaten und Arzneimitteln zur Behandlung maligner Erkrankungen, unter anderem auch des Multiplen Myeloms, nimmt Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach §35a SGB V von Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®) wie folgt Stellung.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) leitet in seinem Nutzendossier auf Basis der pivotalen einarmigen Phase 1b/Phase 2-Studie CARTITUDE-1, in der Patienten mit Ciltacabtagene Autoleucel (Ciltacel) behandelt wurden, sowie eines indirekten Vergleichs zwischen CARTITUDE-1 und der prospektiven, nicht-interventionellen Studie LocoMMotion, in der Patienten im Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie erhalten haben, einen erheblichen Zusatznutzen ab. Dieser begründet sich insbesondere auf der statistisch signifikanten Überlebenszeitverlängerung, dem wichtigsten Endpunkt in der Onkologie, sowohl in der naiven Analyse der CARTITUDE-1 Studie als</p>	

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auch im indirekten Vergleich mit der LocoMMotion Studie. Die erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, wie sie durch die Behandlung mit Ciltacel erreicht werden konnte, stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom in solch einer späten Therapielinie dar. Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, § 5, Absatz 7) ist eine solche gravierende Verbesserung mit einem Zusatznutzen vom Ausmaß „erheblich“ zu bewerten.</p> <p>Auch die Aspekte, dass es sich hierbei um eine seltene Erkrankung handelt und die Patienten in dieser späten Therapielinie bereits stark vorbehandelt sind, müssen nach Auffassung von Sanofi bei der Beurteilung der Ergebnisse sowie der Quantifizierung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	<p>Der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion wird insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können. Der indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	
Stellungnahme zu	
Stellungnahme von	

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.05.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Ciltacabtagene Autoleucel (Handelsname: Carvykti) zur Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, 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.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung des Multiplen Myeloms im Markt (Wirkstoff Belantamab-Mafodotin) nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Hintergrund:</p> <p>CARVYKTI ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplem 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.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie gibt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von verschiedenen Wirkstoffen an. Da es sich bei dem vorliegenden Arzneimittel um ein</p>	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Orphan Drug handelt, für welches der medizinische Zusatznutzen gemäß §35a Abs. 1 S. 11 1. Halbs. SGB V durch die Zulassung bereits als belegt gilt, wird lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Berücksichtigung wichtiger Wirksamkeitsendpunkte für die Nutzenbewertung</p> <p>Der G-BA weicht in seiner Bewertung von patientenrelevanten Endpunkten von der Auswahl des pharmazeutischen Unternehmers ab. So werden der Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) und der Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie nicht als patientenrelevante Endpunkte von Seiten des G-BA akzeptiert. Wichtige Therapievorzüge, die sich in der Studie CARTITUDE-1 und im indirekten Vergleich mit der Studie LocoMMotion zeigen, werden somit vom G-BA nicht berücksichtigt.</p> <p>Sowohl in der naiven Analyse (HR = 0,25 [0,17; 0,35]; p < 0,0001] als auch der adjustierten Analyse der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion [HR = 0,17 [0,12; 0,24]; p < 0,0001] zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie im Hinblick auf eine Verlängerung des <i>progressionsfreien Überlebens</i>. Auch für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie</i> zeigen sich sowohl in der naiven Analyse (HR = 0,24 [0,17; 0,34]; p < 0,0001) als auch in der adjustierten Analyse (HR = 0,15 [0,10; 0,21]; p < 0,0001) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ciltacel.</p>	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vor dem Hintergrund einer bislang nicht erreichten Heilung des Multiplen Myeloms ist das Auftreten eines Progresses unvermeidlich. Zudem verkürzen sich die Remissionszeiten mit zunehmender Therapielinie. (¹RKI, et al., 2021;²Kurtin, et al., 2013) Folglich stellt die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ein wesentliches Therapieziel im Bereich des Multiplen Myeloms dar (³Onkopedia leitlinien, et al., 2018).</p> <p>So bedeutet der Eintritt des Progresses für den Patienten ein erneutes Fortschreiten der Erkrankung mit einer nun zusätzlich limitierten Auswahl an Therapieoptionen sowie reduzierten Erfolgsaussichten auf eine Verbesserung bzw. Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Mit einem Progress geht damit eine hohe psychische Belastung für den Patienten einher (⁴Hulin, et al., 2017). Diese direkte Patientenrelevanz im Behandlungsalltag wird in der S3-Leitlinie durch die Empfehlung der Durchführung eines psychoonkologischen Screenings u. a. im Falle eines Krankheitsfortschritts gewürdigt (⁵Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2022).</p> <p>Der G-BA sieht die Patientenrelevanz von PFS vor allem aus dem Grund als nicht gegeben an, da der Progress ausschließlich mittels laborparametrischer, hämatologischer und bildgebender Verfahren und nicht symptombezogen festgestellt wurde. Dem entgegengesetzt ist es jedoch von allen Leitlinien anerkannter Standard den Progress mittels laborchemischer Untersuchungen festzustellen (³onkopedia leitlinien, et al., 2018;⁵Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2022;⁶Dimopoulos, et al., 2021).</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Bei dem Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie handelt es sich nicht um einen per se patientenrelevanten Endpunkt. Mögliche Vorteile von Ciltacabtagen autoleucel, die sich aus einer längeren Zeitdauer bis zur Durchführung nachfolgenden Myelom-Therapie ergeben, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise hinsichtlich der Krankheitssymptome, Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p> <p>Der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion wird insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können. Der indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Vor diesem Hintergrund sollten die Therapievorteile des betrachteten Wirkstoffs im Hinblick auf PFS und die Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie ebenfalls für die Nutzenbewertung anerkannt und miteinbezogen werden.</p>	
<p>Berücksichtigung weiterer Endpunkte</p> <p>Die Endpunkte zum Ansprechen werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Dies begründet der G-BA vor allem dadurch, dass die Erhebung der Endpunkte Gesamtansprechrates, Komplettes Ansprechen (CR), stringentes komplettes Ansprechen (sCR), sehr gute partielle Remission (VGPR) und partielle Remission (PR) nicht symptombezogen, sondern mittels radiographischer und laborparametrischer Verfahren erfolgte. Auch die Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen werden als nicht patientenrelevant eingestuft.</p> <p>Wichtige Therapievorteile von Ciltacel werden somit nicht berücksichtigt und sollten aus Sicht von GSK für die Nutzenbewertung miteinbezogen werden.</p>	<p>Die Erhebung des Endpunkts „Ansprechen“ (einschließlich Gesamtansprechrates, CR, sCR, VGPR und PR) erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels radiographischer und laborparametrischer Verfahren. Daher wird der Endpunkt als nicht patientenrelevant bewertet. Aus diesem Grund werden auch „Zeit bis zum Ansprechen“ und „Dauer des Ansprechens“ als nicht patientenrelevant eingestuft, da unter anderem auch Personen mit einem PR als Responder klassifiziert werden und vorliegend nicht von einer kurativen Therapiesituation auszugehen ist.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. RKI, Robert Koch Institut; ZfKD, Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs in Deutschland für 2017/2018 2021 13.04.2022. Available from: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/9042/krebs_in_deutschland_2021.pdf%3Bjsessionid%3D3B7086E853920E599859A5232A68DFA9.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
2. Kurtin SE; Bilotti E. Novel agents for the treatment of multiple myeloma: proteasome inhibitors and immunomodulatory agents. *Journal of the advanced practitioner in oncology*. 2013; 4(5): 307.
3. onkopedia leitlinien; DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; Wörmann B; Driessen C; Einsele H; Goldschmidt H, et al. Multiples Myelom 2018 13.04.2022. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
4. Hulin C; Hansen T; Heron L; Pughe R; Streetly M; Plate A, et al. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. *Leukemia Research*. 2017; 59: 75-84.
5. Leitlinienprogramm Onkologie; DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; AWMF, Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.; DKG, Deutschen Krebsgesellschaft e. V.; DKH, Stiftung Deutsche Krebshilfe. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom (AWMF-Registernummer 018/035OL) 2022 13.04.2022. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL.html>.
6. Dimopoulos MA; Moreau P; Terpos E; Mateos M-V; Zweegman S; Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021; 32(3): 309-22.

5.4 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	02.06.2023
Stellungnahme zu	Ciltacabtagene Autoleucel
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 15. Mai 2023 (Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO) von Ciltacabtagene Autoleucl (nachfolgend Ciltacel) in der Indikation Multiples Myelom durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) [Vorgangsnummer D-919] (1). Das Orphan Drug Ciltacel 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 (2).</p> <p>In seiner Nutzenbewertung zieht der G-BA den vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten indirekten Vergleich nicht heran und stellt die Ergebnisse der zulassungsbegründenden, einarmigen Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1 in der Zusammenfassung deskriptiv dar.</p> <p>Nachfolgend wird in der Stellungnahme von AbbVie der folgende Sachverhalte erörtert:</p> <p>Keine Berücksichtigung des vom pU vorgelegten indirekten Vergleichs</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einem stark fortgeschrittenen Krankheitsstadium und sind mit den drei Hauptwirkstoffklassen (Immunmodulator, Proteasom-Inhibitor sowie anti-CD38-Antikörper) im Indikationsgebiet vorbehandelt. Nach wie vor ist der</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>therapeutische Bedarf hoch für mehrfach vorbehandelte Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung rezidiert oder refraktär gegenüber einem Immunmodulator, einem Proteasom-Inhibitor sowie einem anti-CD38-Antikörper ist. Patientinnen und Patienten, die auf die bisher zugelassenen Therapieoptionen kein Ansprechen mehr zeigen bzw. deren Erkrankung fortschreitet, haben eine schlechte Prognose (3). In der Intention-to-treat (ITT) Population der Studie CARTITUDE-1 sind 46,8% der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bereits mit sechs oder mehr vorherigen Therapielinien vorbehandelt (1, 4).</p> <p>Im seinem Nutzendossier legt der pU Ergebnisse aus einem präspezifizierten indirekten Vergleich gegenüber der externen Kontrollstudie LocoMMotion vor, um das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Der pU legt Auswertungen verschiedener Adjustierungsmethoden vor (naiver Vergleich, Propensity-Score-basierte Gewichtung für ATT- und ATE-Ansatz, Propensity-Score Matching). Die dargestellten Analysen zeigen u.a. statistisch signifikante Ergebnisse für das Gesamtüberleben für den naiven indirekten Vergleich sowie die dargestellten Adjustierungsmethoden zur Kontrolle von Confounding (2, 4).</p> <p><u>Position von AbbVie</u></p> <p>Für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht nach wie vor ein hoher medizinischer Bedarf an neuen Therapieoptionen. Daneben ist allgemein hin anzumerken, dass Aspekte wie die Seltenheit der Erkrankung oder das Fehlen eines einheitlichen Therapiestandards das Generieren direktvergleichender Evidenz erschweren können. Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 ist Cilta-Cel zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (5).</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht von AbbVie sollten bei der Bewertung von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen im Einzelfall neben der Überprüfung der methodischen Qualität auch weitere medizinische Aspekte berücksichtigt werden, etwa der Schweregrad und die Seltenheit der Erkrankung, die Berücksichtigung existierender Therapiealternativen, der Stellenwert für die Versorgung sowie ggf. weitere Gesichtspunkte, die eine Generierung direktvergleichender Evidenz erschweren.</p> <p>In der vorliegenden Bewertung wurde der indirekte Vergleich präspezifiziert und auf Basis individueller Patientendaten vorgenommen. Die Identifizierung und anschließende Diskussion und Einordnung der Confounder durch Expertinnen und Experten wurde vom G-BA als sachgerecht bewertet (1). Die vorgelegten Ergebnisse, u.a. zum Gesamtüberleben, zeigen sowohl in der naiven Analyse, als auch über verschiedene Adjustierungsmethoden hinweg konsistente Effektschätzer und deutliche, statistisch signifikante Vorteile der Intervention im Vergleich zur externen Kontrolle. Aus Sicht von AbbVie erlauben die vorgelegten Auswertungen eine Quantifizierung des Zusatznutzens und sollten für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	<p>Der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion wird insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können. Der indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Ciltacabtagene Autoleucel, 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6402/2023-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Ciltacabtagene%20autoleucel-D-919.pdf. [Zugriffsdatum: 24.05.2023].
2. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ciltacabtagene Autoleucel (CARVYKTI®), Modul 1, Stand: 14.02.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6398/2023_02_14_Janssen_Dossier_Ciltacel_rrMM_Modul1.pdf. [Zugriffsdatum: 24.05.2023].
3. Gandhi UH, Cornell RF, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019;33(9):2266-75.
4. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ciltacabtagene Autoleucel (CARVYKTI®), Modul 4 A, Stand: 14.02.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6401/2023_02_14_Janssen_Dossier_Ciltacel_rrMM_Modul4.pdf. [Zugriffsdatum: 24.05.2023].
5. European Medicines Agency (EMA). EU/3/20/2252: Orphan designation for the treatment of multiple myeloma, 2023. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-20-2252>. [Zugriffsdatum: 24.05.2023].

5.5 Stellungnahme Galapagos Biopharma Germany GmbH

Datum	05. Juni 2023
Stellungnahme zu	Ciltacabtagene Autoleucel/Carvykti®
Stellungnahme von	<i>Galapagos Biopharma Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.05.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Ciltacabtagene Autoleucel (Ciltacel, Carvykti®) (1). Der Wirkstoff wurde am 25.05.2022 von der europäischen Kommission zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myeloms zugelassen, die zuvor bereits mindestens drei vorherige Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen Anti-CD38-Antikörper und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Galapagos nimmt nachfolgend Stellung zu der Nutzenbewertung des G-BA.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Indirekter Vergleich gegenüber „Standard of Care“ mit Hilfe der externen Kontrollstudie LocoMMotion</p> <p>Zum Zeitpunkt der Studienplanung lagen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit Chimären Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapien vor. Aufgrund der Besonderheiten der Therapie – einer patientenindividuellen, singulär verabreichten Infusion mit potenziell kurativem Charakter für stark vorbehandelte und mehrfach refraktäre Patienten- wurden die entsprechenden Studien als nicht-kontrollierte Studien geplant. Demzufolge sind für die Bewertung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V indirekte Vergleiche heranzuziehen. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) führte entsprechend einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie mit Hilfe einer externen Vergleichspopulation durch (2).</p> <p>Der Ausschluss des durch den pU vorgelegten indirekten Vergleichs erscheint aus Sicht von Galapagos grundsätzlich fraglich und inkonsistent zu vorherigen Bewertungen des G-BA zu CAR-T</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapien. So wurde im Erstverfahren von Axicabtagen-Ciloleucel mit Beschluss vom 02.05.2019 der indirekte Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der externen SCHOLAR-1 Studie als ausreichend valide angesehen und zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen. Trotz der bestehenden Unsicherheiten und möglichen Unterschieden zwischen den Patientenpopulationen wurde die vorgelegte Evidenz aufgrund der vorliegenden Behandlungssituation sowie des weit fortgeschrittenen, überwiegend deterministischen Krankheitszustandes der untersuchten Patientenpopulation als bestverfügbare Evidenz anerkannt (3). Hierzu merkte der G-BA im Rahmen seines Beschlusses zur Erstbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel vom 02.05.2019 hinsichtlich fehlender Werte für bestimmte Charakteristika der Patienten selbst an, dass <i>„sich unter Berücksichtigung der vorgetragenen Einschätzung medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren der prognostische Stellenwert dieser Faktoren [ECOG-Status, der IPI-Wert und das Krankheitsstadium] vor dem Hintergrund der weit fortgeschrittenen Behandlungssituation nach mindestens zwei systemischen Vortherapien nicht abschließend beurteilen“</i> lasse (3).</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.23 – S. 24	<p>Confounder bestanden zu diesem Zeitpunkt ebenso wie zu späteren Zeitpunkten, zu denen Axicabtagen-Ciloleucel wie auch weitere CAR-T Therapien (erneut) bewertet wurden. Im Gegensatz zum Erstverfahren von Axicabtagen-Ciloleucel führte die aus Sicht des G-BA nicht vollständige Berücksichtigung aller ggf. relevanter Kovariaten dazu, dass die vorgelegten indirekten Vergleiche als nicht für die Nutzenbewertung geeignet erachtet wurden (4-8). Dieses aus Sicht von Galapagos inkonsistente Vorgehen zeigt sich auch in der am 15.05.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des G-BA zu Ciltacel im Anwendungsgebiet des rezidivierten oder refraktären Multiplen Myeloms, in dem betroffenen Patienten zuvor mindestens drei Vortherapien erhielten (1).</p> <p><u>Einschätzung der externen Vergleichspopulation</u></p> <p><u>Anmerkung des G-BA:</u></p> <p><i>Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden so festgelegt, dass sie hinsichtlich der Definition der Erkrankung und der Vortherapien übereinstimmen. Der Allgemeinzustand und die Eignung für CAR-T-Therapie ist nur über das Einschlusskriterium Eastern Cooperative Oncology Group –Performance Status (ECOG-PS) in der externen</i></p>	<p>Der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion wird insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können. Der indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Vergleichskohorte adressiert, während in der klinischen Studie mit einer Vielzahl von Ausschlusskriterien für diese Faktoren (z. B. Ausschluss von Herzerkrankungen, Infektionen, Schlaganfall, Demenz sowie Definition von akzeptablen Werten für zahlreiche Laborparameter) selektiert wird. Klinische Laborwerte wurden in der Studie LocoMMotion zu Baseline erhoben. Es ist unklar, wieso diese nicht als Ein- oder Ausschlusskriterium für den indirekten Vergleich verwendet wurden. Es liegt für einzelne Laborwerte ein hoher Anteil an fehlenden Werten vor, andererseits wurden bestimmte Laborwerte fast vollständig erhoben (z. B. Hämoglobin, Leukozyten, Lymphozyten).</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Der pU legt im Dossier dar, dass die individuell zu beurteilende medizinische Eignung für eine CAR-T-Therapie von den Einschlusskriterien nicht zwangsläufig abgedeckt wird. Dies kann als ein Hinweis auf fehlende Positivität der LocoMMotion-Kohorte gewertet werden. Durch Confounder-Adjustierung wollte der pU diese Problemstellung lösen. Confounder-Adjustierung kann per Definition jedoch nicht für Selektionsbias und eine fehlende Positivität korrigieren. Hinzu kommt, dass die Studie CARTITUDE-1 vor allem in den USA durchgeführt worden ist, während die</i></p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Patientinnen und Patienten der Studie LocoMMotion zu 91 % aus Europa kamen.</i></p> <p><u>Position Galapagos:</u></p> <p>Die pivotale Phase Ib/II Studie CARTITUDE-1 ist eine einarmige, offene und multizentrische Studie, die erwachsene Patienten mit rezidierten oder refraktären Multiplen Myelom einschließt, die mindestens drei Therapien, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen anti-CD38-Antikörper, erhalten haben und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Die Studie CARTITUDE-1 umfasst eine USA-Kohorte (Studienphase 1b und Studienphase 2) sowie eine Japan-Kohorte, die mittels Protokoll-Amendment vom 13. August 2019 für die Studienphase 2 ergänzt wurde.</p> <p>Bei der externen Kontrollstudie LocoMMotion handelt es sich um eine prospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Studie zur Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit des gängigen Therapiestandards in der Versorgungsrealität von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die eingeschlossenen Patienten wurden überwiegend in Studienzentren in Europa (63/76) sowie in</p>	<p>Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Vergleichskohorte der Studie LocoMMotion wurden entsprechend des Anwendungsgebietes von Ciltacabtagen autoleucel definiert, sodass für die externe Vergleichspopulation eine Anzahl von N = 174 Patientinnen und Patienten resultierte.</p> <p>Hinsichtlich der im Dossier vorgelegten Analysen ist jedoch unklar, inwiefern die gesamte LocoMMotion-Kohorte für eine CAR-T-Zell-Therapie bzw. eine Aufnahme in die Studie CARTITUDE-1 geeignet gewesen wäre. Der Allgemeinzustand und die Eignung für eine CAR-T- Zell-Therapie wurden in der Vergleichskohorte nur über das Einschlusskriterium ECOG-PS abgebildet, während in der Studie CARTITUDE-1 mit einer Vielzahl von Ausschlusskriterien für diese selektiert wurde. Die Ein- und Ausschlusskriterien der LocoMMotion-Studie bilden somit die medizinische Eignung und Auswahlmechanismen für eine CAR-T-Zell-Therapie nicht vollständig ab. Das Vorliegen eines Selektionsbias kann somit nicht ausgeschlossen werden. Basierend auf den statistischen Analysen kann eine Positivität der beiden Studienpopulationen auf Basis der vorliegenden Daten nicht gezeigt werden.</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den USA (13/76) rekrutiert. In der Gegenüberstellung der Charakteristika zeigt sich, dass die Analysepopulationen der beiden Studien eine hohe Vergleichbarkeit aufweisen. Dies wird beispielsweise in den präspezifizierten Einschlusskriterien sowie in den Vortherapien der eingeschlossenen Patienten deutlich, die identisch zum Anwendungsgebiet von Carvykti® sind. Auch die Rekrutierung von Patienten in Nordamerika und Europa ist aus Sicht von Galapagos adäquat, da davon auszugehen ist, dass die Therapieentscheidung für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auf Grundlage der zugelassenen und in den entsprechenden Leitlinien empfohlenen Behandlungsoptionen patientenindividuell getroffen wurde. Die Verfügbarkeit der Therapieoptionen und die Behandlungsempfehlungen in Nordamerika und Europa sind ausreichend ähnlich, sodass von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden kann (9-11). Zudem standen dem pU die patientenindividuellen Daten zur Verfügung, um die Vergleichbarkeit der betrachteten Patientinnen und Patienten mit den Zulassungsstudien für Ciltacel sicherzustellen. Aus Sicht von Galapagos gibt es keinen Grund, die Eignung der Patientinnen und Patienten für die jeweils gewählte Therapie zu bezweifeln.</p>	<p>Die genannten Limitationen konnten durch die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten nicht vollständig ausgeräumt werden.</p> <p>Nach Einschätzung der klinischen Experten sind die Patientenkollektive der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion jedoch vergleichbar und die Patientinnen und Patienten der LocoMMotion-Studie grundsätzlich für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet.</p> <p>Unbenommen von dieser Einschätzung der klinischen Experten kann auf der Basis der statistischen Modelle mit definierten Kriterien die Positivität nicht als gegeben angesehen werden.</p> <p>Um eine notwendige Strukturgleichheit zu erreichen, ist bei der Durchführung eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator die Berücksichtigung aller relevanten Confounder als Adjustierungsvariablen notwendig. Die Auswahl der Confounder durch den pharmazeutischen Unternehmer erfolgte systematisch und wird als sachgerecht bewertet. Es wurden insgesamt 12 Confounder für die Hauptanalyse identifiziert.</p> <p>Bezogen auf die Analysen liegt eine hohe Anzahl fehlender Werte bei einigen wesentlichen Baselinecharakteristika und potentiellen Confoundern der LocoMMotion-Kohorte sowie in unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten und -methoden der Baselinecharakteristika</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lediglich die identifizierten Unterschiede der beiden Analysepopulationen hinsichtlich des Allgemeinzustands, erfasst mittels ECOG Performance Status, dem mittleren Alter, dem Ausmaß der Vorbehandlung sowie der Mutationsneigung begründen eine Unsicherheit in der Vergleichbarkeit der beiden Analysepopulation. Hierfür wurden relevante Confounder systematisch identifiziert und im Rahmen des indirekten Vergleiches berücksichtigt, um eine bestverfügbare Strukturgleichheit zwischen den Gruppen zu gewährleisten. Aus Sicht von Galapagos wurde im Sinne der Emulierung einer Zielstudie eine bestverfügbare Analyse-Population generiert, welche innerhalb einer theoretisch konzipierten randomisierten, kontrollierten Studie mit Ciltacel eingeschlossen worden wäre. Infolgedessen liegt dem indirekten Vergleich zwischen Ciltacel und einer patientenindividuellen Therapie die bestverfügbare Strukturgleichheit zugrunde, die als Basis der Nutzenbewertung herangezogen werden sollte.</p> <p>Insbesondere vor dem Hintergrund der gezeigten, erheblichen Überlebenszeitverlängerung von Ciltacel gegenüber der Vergleichstherapie scheint es unwahrscheinlich, dass dieser erhebliche Effekt ausschließlich auf Selektionsbias und Strukturungleichheit zurückzuführen ist. Unter einer Behandlung mit</p>	<p>in den beiden Studien vor. Informationen zu den Patientencharakteristika der überlappenden naiven Patientenpopulation wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht vorgelegt. Die Überlappung auf Basis der vorliegenden Daten ist gering, eine abschließende Wertung kann nicht erfolgen.</p> <p>Insgesamt ist eine ausreichende Balanciertheit zwischen den Studienpopulationen nicht gegeben.</p> <p>Dies zeigt sich insbesondere bei den gewichteten Analysen (u.a. ATE-Analyse). Mit dem Ziel potenzielles Confounding aufzuheben, wurden hierbei Pseudopopulationen erzeugt. Für die ATE-Analyse wurden als Folge der Gewichtung 126 bzw. 136 Personen (von 124 aus der Studie CARTITUDE-1 bzw. 110 aus der Studie LocoMMotion) in das Hauptadjustierungsset eingeschlossen. Anhand der vorgelegten Unterlagen kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern sich die erzeugten Pseudopopulationen von der Gesamtpopulation unterscheiden und ob sich die Ergebnisse für die Pseudopopulationen auf die Gesamtpopulation übertragen lassen. Bezogen auf die Balanciertheit zeigen sich für 4 der 12 herangezogenen Confounder inadäquate SMDs (standardisierte Mittelwertsdifferenz). Die Balanciertheit wird daher als nicht ausreichend erachtet.</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ciltacel ist das Risiko zu versterben für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet um 75% geringer als unter einer Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie (Propensity Score-basierte Gewichtung gemäß ATT-Ansatz). Die Ausprägung des vorliegenden Effektes wird durch die Größe des Effektschätzers sowie Präzision des zugehörigen Konfidenzintervalls deutlich und erlaubt eine belastbare Quantifizierung des Therapieeffektes von Ciltacel in der gegebenen Zielpopulation. Ferner wird der erhebliche Effekt durch die mindestens dreifach verlängerte, mediane Überlebenszeit für Patienten unter einer Therapie mit Ciltacel gegenüber Patienten mit einer patientenindividuellen Therapie unterstrichen (2).</p> <p>Aufgrund der Vergleichbarkeit der beiden betrachteten Analysepopulationen sowie der Übertragbarkeit der Erkenntnisse auf den deutschen Versorgungskontext liegt aus Sicht von Galapagos die bestverfügbare Evidenz zur Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Diese sollte als Basis der Nutzenbewertung herangezogen werden, sodass sich für Ciltacel ein erheblicher Zusatznutzen – insbesondere durch den gezeigten erheblichen Überlebenszeitvorteil begründet - gegenüber einer patientenindividuellen Therapie ergibt.</p>	<p>Zudem ergeben sich auf Basis der durchgeführten Analysen (z.B. Trimmung) hohe Fallzahlverluste.</p> <p>Insgesamt führen die fehlende Balanciertheit sowie die hohen Fallzahlverluste dazu, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten, gewichteten Analysen nicht sinnvoll interpretierbar sind.</p> <p>Auch das Propensity Score Matching führt zu einer starken Patientenselektion in beiden Kohorten. Es wurden jeweils 48 Personen aus der Studie CARTITUDE-1 (38,7 %) und aus der Studie LocoMMotion (43,6 %) in das Hauptadjustierungsset eingeschlossen. Anhand der vorgelegten Unterlagen kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern sich die untersuchte Teilpopulation von der Gesamtpopulation unterscheidet und ob sich die Ergebnisse für die Teilpopulation auf die Gesamtpopulation übertragen lassen.</p> <p>Angesichts der vorgenannten Gründe wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können. Der indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 25 - S. 27	<p><u>Einschätzung der verwendeten Confounder</u></p> <p><u>Anmerkung des G-BA:</u></p> <p><i>Die Population zur systematischen Literaturrecherche wurde breit definiert und ist durch die Experteninterviews enger gefasst worden, sodass diese dem Anwendungsgebiet entspricht. Es fehlt eine Sortierung und Einordnung der Confounder nach ihrer Bedeutung durch die Expertinnen und Experten. Der systematische Literaturreview nennt ebenfalls, ob ein statistisch signifikanter Effekt innerhalb der Studien vorliegt und in welche Richtungen. Es fällt auf, dass für einige Confounder die Effektrichtungen in den verschiedenen Publikationen nicht eindeutig sind. Der Ausschluss von klinischen Studien aus der Recherche für die Erstellung eines Target-Trial-Arms, der möglichst eine Strukturgleichheit einer klinischen Studie sicherstellen soll, wird als Limitation angesehen. Insgesamt ist das Vorgehen zur Identifizierung und anschließenden Diskussion und Einordnung durch Expertinnen und Experten sachgerecht.</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Die Berücksichtigung aller relevanten Confounder als Adjustierungsvariablen ist bei der Durchführung eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator notwendig, um die notwendige</i></p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Strukturgleichheit zu erreichen. Es wurden insgesamt 12 Confounder für die Hauptanalyse und 21 für die Sensitivitätsanalyse identifiziert. Durch die fehlende Einordnung nach ihrer Bedeutung kann nicht abschließend beurteilt werden, ob alle relevanten Confounder im Hauptadjustierungsset eingeschlossen sind. Jedoch kann selbst eine umfassende Confounder-Adjustierung nicht eine fehlende Positivität und einen Selektionsbias korrigieren.</i></p> <p><u>Position Galapagos:</u></p> <p>Der pU reichte eine Literaturrecherche und dazugehörige Experteninterviews ein, um Confounder für Gesamtüberleben, Lebensqualität und Sicherheit zu ermitteln (2). Dieses Vorgehen geht mit einem enormen Aufwand einher, um bestverfügbare Evidenz zur Verfügung zu stellen und bestmögliche Strukturgleichheit zu erzielen. Grundsätzlich erscheint es aus Sicht von Galapagos fraglich, ob der erhebliche Aufwand, der mit einer entsprechenden systematischen Recherche und der Einbindung von Fachexperten zur Identifizierung von Confoundern verbunden ist, zielführend und verhältnismäßig ist. Weiterhin dürfen aus Sicht von Galapagos solche Limitationen nicht für den kategorischen Ausschluss der Bewertbarkeit medizinischer Evidenz herangezogen werden, wenn für die Untersuchung neuartiger und wirksamer Therapieoptionen in</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schwierigen Patientenpopulationen enorme Anstrengungen unternommen werden, die bestverfügbare Evidenz zu generieren. Galapagos stellt fest, dass das vom pU gewählte Vorgehen einer systematischen Literaturrecherche und die dazugehörigen Experteninterviews zur Identifikation von Confoundern ein sachgerechtes Vorgehen darstellt. Die identifizierten Confounder stellen die bestverfügbaren Adjustierungsvariablen zur Durchführung eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator im hier vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Eine Sortierung und Einordnung der Confounder nach ihrer Bedeutung durch die Expertinnen und Experten würde die Relevanz aller möglichen Parameter ebenfalls nicht abschließend bewerten, da dies in einer stark vorbehandelten und schwerkranken Patientenpopulation wie der vorliegenden nicht abschließend möglich ist. Infolgedessen blieben Unsicherheiten hinsichtlich der Strukturgleichheit bestehen; ferner muss auch nach systematischer Identifikation von Confoundern grundsätzlich vom Vorliegen weiterhin unbekannter Confounder ausgegangen werden. Somit stellen aus Sicht von Galapagos die im Rahmen des Dossiers identifizierten Confounder die bestverfügbaren Adjustierungsvariablen, respektive die bestverfügbare Strukturgleichheit, zur Durchführung eines indirekten Vergleichs dar.</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassend wurden aus Sicht von Galapagos – trotz fraglicher Verhältnismäßigkeit - mit Hilfe eines methodisch sachgerechten Vorgehens die bestverfügbaren Adjustierungsvariablen zur Durchführung eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator identifiziert. Infolgedessen stellt der vom pU präsentierte indirekte Vergleich von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie die bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, welcher zur Nutzenbewertung heranzuziehen ist.</p>	<p>Um eine notwendige Strukturgleichheit zu erreichen, ist bei der Durchführung eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator die Berücksichtigung aller relevanten Confounder als Adjustierungsvariablen notwendig. Die Auswahl der Confounder durch den pharmazeutischen Unternehmer erfolgte systematisch und wird als sachgerecht bewertet. Es wurden insgesamt 12 Confounder für die Hauptanalyse identifiziert.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V, Wirkstoff Ciltacabtagene Autoleucel, Stand: 15. Mai 2023.
2. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ciltacabtagene Autoleucel (CARVYKTI®), Modul 4 A. 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Axicabtagen-Ciloleucel, Stand: 2. Mai 2019.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Tisagenlecleucel Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom), Stand: 17. September 2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Tisagenlecleucel Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell Leukämie), Stand: 17. September 2020.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf: (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom)), Stand: 3. November 2022.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Tisagenlecleucel (Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, vorbehandelte Patienten), Stand: 1. Dezember 2022.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien), Stand: 6. April 2023.
9. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(dagger). *Ann Oncol.* 2021;32(3):309-22.
10. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson L, Baljevic M, Campagnaro E, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(12):1685-717.
11. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 018/035OL, Stand: Februar 2022.

5.6 Stellungnahme Prof. Dr. Christoph Scheid, Uniklinik Köln

Datum	2. Juni.2023
Stellungnahme zu	Ciltacabtagene Autoleucel/Carvykti
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Christoph Scheid, Uniklinik Köln</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Scheid

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Nutzenbewertung des G-BA kommt zu dem Schluss, dass die zum Vergleich der CARTITUDE-1 Ergebnisse herangezogene LocoMMotion Studie nicht adäquat für die Fragestellung ist.</p> <p>Die dafür angebrachten Argumente sind allerdings nicht stichhaltig:</p> <p>1. Laut Bewertung wurden „Daten aus der klinischen Praxis erhoben“ im „Krankenhaus und/oder in der ambulanten klinischen Praxis“. (Seite 23) Diese Formulierung ist irreführend. Die Studie wurde überwiegend in Europa durchgeführt und dort in der Regel an renommierten, meist universitären Zentren. Damit wurde die Studie grundsätzlich in einem vergleichbaren Setting und mit vergleichbaren Patienten durchgeführt, wie die CART-Studien oder die CART-Regelversorgung. Auch die Studiendurchführung entsprach in Dokumentation und Monitoring dem gleichen Standard wie interventionelle Studien.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p>2. Es wird auf unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien verwiesen. Für LocoMMotion wurde der ECOG Score herangezogen, und dieser stellt auch in der klinischen Praxis das wichtigste Eignungskriterium für eine CART Therapie dar. Die in interventionellen Studien üblichen weitgehenden Definitionen von</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Scheid

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Organfunktionen und Vorerkrankungen dienen der Sicherheit der Studienteilnehmer, spielen aber in der aktuellen Regelversorgung von CART Patienten kaum eine Rolle. Dass diese Sicherheitskriterien keinen signifikanten Einfluss auf die Wirksamkeit der CART-Therapie haben, zeigen Analysen aus den USA, bei denen Patienten aus der Ide-Cel Regelversorgung mit denen aus der KarMMa Studie verglichen wurden (1). Obwohl 75% der Patienten nicht in die KarMMa Studie hätten eingeschlossen werden können, wichen die Ergebnisse dieser Patienten in der Regelversorgung nicht signifikant von denen der Studie ab (siehe Figure A2). Es kann daher aus den hinsichtlich der Organfunktionen differierenden Einschlusskriterien nicht ohne weiteres angenommen werden, dass die Patienten der LocoMMotion Studie nicht vergleichbar mit Patienten in CART-Studien wären.</p> <p>Daher ist auch der Satz auf Seite 27 „Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie LocoMMotion bilden nicht die medizinische Eignung und Auswahlmechanismen für eine CAR-T-Therapie ab.“ nicht korrekt.</p>	<p>Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Vergleichskohorte der Studie LocoMMotion wurden entsprechend des Anwendungsgebietes von Ciltacabtagen autoleucel definiert, sodass für die externe Vergleichspopulation eine Anzahl von N = 174 Patientinnen und Patienten resultierte.</p> <p>Hinsichtlich der im Dossier vorgelegten Analysen ist jedoch unklar, inwiefern die gesamte LocoMMotion-Kohorte für eine CAR-T-Zell-Therapie bzw. eine Aufnahme in die Studie CARTITUDE-1 geeignet gewesen wäre. Der Allgemeinzustand und die Eignung für eine CAR-T-Zell-Therapie wurden in der Vergleichskohorte nur über das Einschlusskriterium ECOG-PS abgebildet, während in der Studie CARTITUDE-1 mit einer Vielzahl von Ausschlusskriterien für diese selektiert wurde. Die Ein- und Ausschlusskriterien der LocoMMotion-Studie bilden somit die medizinische Eignung und Auswahlmechanismen für eine CAR-T-Zell-Therapie nicht vollständig ab. Das Vorliegen eines Selektionsbias kann somit nicht ausgeschlossen werden. Basierend auf den statistischen Analysen kann eine Positivität der beiden Studienpopulationen auf Basis der vorliegenden Daten nicht gezeigt werden.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Scheid

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Dass 91% der Patienten der LocoMMotion Studie aus Europa kommen (Seite 24), kann nicht gegen diese Studie eingewendet werden. Das spricht im Gegenteil für die hohe Qualität der Daten, da sie überwiegend im universitären Bereich erhoben wurden. Damit bildet die LocoMMotion Studie in besonderem Maße die Behandlungswirklichkeit akademischer Zentren in Europa zum Studienzeitpunkt ab. Genau solche Zentren führen aktuell auch die CART Therapien durch.</p> <p>4. Die S3 Leitlinie zum Multiplen Myelom weist zu Recht darauf hin, dass möglichst allen Patienten eine Studienteilnahme angeboten werden soll. Und selbstverständlich erweitern nicht-interventionelle Studien wie LocoMMotion dieses Angebot. Vollkommen falsch ist aber die folgende Aussage auf Seite 24: „Nicht für den Einschluss in klinische Studien geeignete Personen können daher vermehrt in die „Real World Evidence“-Studien eingeschlossen werden.“ Zunächst einmal ist eine Studienteilnahme immer freiwillig und dies ist immerhin eine der fundamentalen ethischen Grundlagen jedweder Studie, egal ob interventionell oder nicht-interventionell. Mir sind keinerlei Daten dazu bekannt, inwieweit es besondere Patientencharakteristika für Studien-unwillige Patienten gibt. Die Gründe für die Ablehnung einer</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Scheid

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studienteilnahme, insoweit es überhaupt eine passende und offene Studie für die Patienten gibt, sind mannigfaltig und reichen von Termenschwierigkeiten, der Länge der Patienteninformation, zusätzlicher Diagnostik, Attraktivität der Intervention bis hin zur Eloquenz des Prüfarztes oder Prüfarztin um nur einige Beispiele zu nennen. Daher ist es keinesfalls so, dass nur Patienten in sogenannte „Real World Evidence-Studien“ eingebracht werden, die nicht für (interventionelle?) klinische Studien geeignet sind (Seite 24). Auch ist hier die Wortwahl sehr unscharf, da viele „Real World Evidence“ Studien entweder retrospektiv oder über prospektive Register durchgeführt werden. LocoMMotion war demgegenüber eine prospektive Studie, die engmaschig monitoriert wurde und in der Dokumentation eher einer Phase III Studie entsprach. Die eingeschlossenen Patienten wären durchaus auch für eine interventionelle Studie geeignet gewesen.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16	<p>Anmerkung:</p> <p>Therapiefreies Intervall als Endpunkt</p> <p>Die Nutzenbewertung des G-BA stellt fest, dass ein therapiefreies Intervall nicht zu den patientenrelevanten Endpunkten zu zählen ist. Als Begründung werden die Komplikationen und deren Behandlung nach CART Therapie angeführt. Dies entspricht keinesfalls den klinischen Erfahrungen: Die Zeit der akuten Komplikationen ist auf die ersten Wochen und allenfalls 2-3 Monate begrenzt, danach beginnt eine Zeit, die im Gegensatz zu den dauerhaft applizierten Triplet-Therapien in aller Regel nicht von weiteren Nebenwirkungen oder Komplikationen geprägt ist. Dies wird von den Patienten regelhaft als großer Vorteil wahrgenommen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aufnahme des therapie-freien Intervalls als patientenrelevanten Endpunkt	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1 Hansen et al. J Clin Oncol 2023 Apr 10;41(11):2087-2097

5.7 Stellungnahme Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom

Datum	15. Mai 2023, Vorgangs-Nr. 2023-02-15-D-919
Stellungnahme zu	Ciltacabtagene Autoleucel/Handelsname: Carvykti
Stellungnahme von	Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DSMM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Ciltacabtagen Autoleucel (Carvykti®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Multiplen Myelom und das zweite Verfahren zu einem CAR-T-Zellprodukt in dieser Indikation. Es ist zugelassen für Patientinnen und Patienten (Pat.), die mindestens 3 Vortherapien erhalten haben, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde der Bericht vom G-BA erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</i></p> <table border="1" data-bbox="163 935 1081 1142"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>erheblich</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei Ciltacabtagen Autoleucel handelt es sich um ein Anti-BCMA-CAR-T-Zell-Produkt der zweiten Generation. 	G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	erheblich	-	-	-	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA															
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
-	-	erheblich	-	-	-														

Stellungnehmer: DSMM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Aufgrund des Orphan-Drug-Status wird vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. Standard ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der Vortherapien, des Allgemeinzustandes und relevanter Komorbiditäten.• Basis der frühen Nutzenbewertung ist die in den USA und Japan durchgeführte Phase Ib/II-Studie CARTITUDE-1. Der pU vergleicht die Ergebnisse mit der prospektiven, vor allem in Europa und auch in Deutschland durchgeführten Beobachtungsstudie LocoMMotion bei Pat. mit mindestens 3 Vortherapien. Die starke Rekrutierung der LocoMMotion Studie in Europa und v.a. auch in Deutschland (DSMM-Zentren gehörten zu den best-rekrutierenden Zentren) lag daran, dass zum gleichen Zeitpunkt keine Studien v.a. in Deutschland geöffnet waren, welche eine Therapie mit BCMA-CAR T-Zellen ermöglicht hätten, daher konnten viele Patienten rekrutiert werden.• Ciltacabtagen Autoleucel führte zu einer Ansprechrate von 83,1%, die Mehrheit erreichte eine stringente komplette Remission. In dem publizierten Follow-up der CARTITUDE-1 Studie betrug das Ansprechen sogar 97,7% und die CR-Rate 82,5%! Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 27,4 Monaten, der Median der Gesamtüberlebenszeit war nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28,6 Monaten nicht erreicht. In dem Follow-up der CARTITUDE-1 Studie betrug die PFS-Rate nach 27 Mo. 54,9%.• Die Ergebnisse von Ciltacabtagen Autoleucel waren den Real-World-Daten aus LocoMMotion und anderen Real World Daten hoch signifikant überlegen.• Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 95,2% der Pat. auf. Im Vordergrund steht die hämatologische Toxizität. Ein Cytokine-	

Stellungnehmer: DSMM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Release-Syndrom aller Schweregrade trat 80,6% der Pat. auf, im CTCAE Grad 3/4 bei 4%. Neurotoxizität wurde in der Erstpublikation bei 21% der Pat. dokumentiert, bei 9% der Pat. im CTCAE Grad 3/4.</p> <p>Die Ergebnisse von Ciltacabtagen Autoleucel sind die bisher besten Therapieergebnisse bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom nach mindestens 3 Vortherapien. Das wird durch den Vergleich mit den Daten von LocoMMotion und anderen Real-World Daten bestätigt. Die Ansprechrate und CR-Rate sind bei Patienten mit durchschnittlich 6 Linien Vortherapie sogar besser als die aktuellen Ergebnisse der Erstlinientherapie inklusive einer ASZT.</p> <p>2. Einleitung</p> <p>Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch sehr heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, Nierenfunktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren erweitert und führt zu einer früheren Therapieeinleitung. So beinhaltet die Diagnostik jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen, die MR-tomographisch noch vor dem Entstehen der klassischen Osteolysen detektierbar sind und sich in der Folge in solche entwickeln [1-4].</p> <p>Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [1, 2]. Jährlich werden ungefähr 3.600</p>	

Stellungnehmer: DSMM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.</p> <p>3. Stand des Wissens</p> <p>Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Langfristiges Ziel ist die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Das Patientenkollektiv in fortgeschrittenen Therapielinien ist noch inhomogener aufgrund der individuell sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufe, u. a. bedingt durch den Zugewinn zusätzlicher genetischer Aberrationen, unterschiedliches Ansprechen auf frühere Therapielinien, möglichen Folgeerscheinungen der Erstlinientherapie und dem vielfältigen Wandel der Erst- und Zweitlinientherapie. Die Rezidivpopulation reicht somit von Pat., die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Pat., die im Bereich von Monaten vor Eintritt der Rezidivtherapie bereits mit gleich mehreren der neuen zugelassenen Standardtherapien behandelt wurden.</p> <p>Pat., die gegen einen Anti-CD38 Antikörper, einen Proteasominhibitor und einen Immunmodulator refraktär waren, hatten eine Überlebensprognose von unter 10 Monaten [3]. In Studien aus den letzten Jahren lag die mediane Überlebenszeit von Pat., die bereits mit einem IMiD, einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden oder refraktär gegenüber diesen Therapien waren, zwischen</p>	

Stellungnehmer: DSMM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>12-15 Monaten [4-6]. Es besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf für diese Patientengruppe. Optionen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">- neue Arzneimittel (alphabetische Reihenfolge): Belantamab Mafodotin, Carfilzomib, Daratumumab, Elotuzumab, Idecabtagen Vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Panobinostat, Pomalidomid, Selinexor, Teclistamab, Venetoclax/Bortezomib [5-20];- erneuter Einsatz von immunmodulierenden Substanzen, Proteasom-Inhibitoren und/oder Anti-CD38-Antikörpern, präferenziell ein anderes Präparat;- konventionelle Zytostatika (alphabetische Reihenfolge): Bendamustin, Cyclophosphamid, (liposomales) Doxorubicin, Melflufen und Melphalan sowie im Off-Label-Use Cisplatin / Etoposid) unter Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen erwogen werden [21-23]. <p>Ciltacabtagen Autoleucel (Carvykti®) gehört zu den Chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) der zweiten Generation. Im Unterschied zur ersten Generation enthält die intrazelluläre Domäne neben der CD3-Zeta- auch eine kostimulatorische 4-1BB-Signaldomäne. Ciltacabtagen Autoleucel besitzt zwei Antigen-Bindungsdomänen (VHH), die jeweils unterschiedliche BCMA-Epitope erkennen.</p> <p>Daten aus der Zulassungsstudie von Ciltacabtagen Autoleucel sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	

Stellungnehmer: DSMM

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
<p>Tabelle 2: Ciltacabtagen Autoleucel beim rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³</th> <th>ÜL⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CARTITUD E-1 [24, Dossier]</td> <td>nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK⁶</td> <td>-</td> <td>Ciltacel</td> <td>12 4</td> <td>83,1⁶</td> <td>27,43</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td>LocoMMotion, [25, Dossier]</td> <td>nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK</td> <td>Real-World-Clinical-Practice</td> <td>Ciltacel</td> <td>12 4 + 17 4</td> <td>31,0 vs 83,1 p < 0,0001</td> <td>4,6 vs 27,43 0,25⁷ p < 0,0001</td> <td>14,2 vs n.e.⁸ 0,30⁷ p < 0,0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Ansprechrate (sCR – stringentes vollständiges Ansprechen, CR – vollständiges Ansprechen, VGPR – sehr gutes partielles Ansprechen, PR – partielles Ansprechen; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, Median in Monaten; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁵ PI – Proteasom-Inhibitor, IMiD – Immunmodulator; Anti-CD38 AK – Anti-CD38-Antikörper ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht;</p>				Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴	CARTITUD E-1 [24, Dossier]	nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK ⁶	-	Ciltacel	12 4	83,1 ⁶	27,43	n. e.	LocoMMotion, [25, Dossier]	nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK	Real-World-Clinical-Practice	Ciltacel	12 4 + 17 4	31,0 vs 83,1 p < 0,0001	4,6 vs 27,43 0,25 ⁷ p < 0,0001	14,2 vs n.e. ⁸ 0,30 ⁷ p < 0,0001	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>	
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴																						
CARTITUD E-1 [24, Dossier]	nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK ⁶	-	Ciltacel	12 4	83,1 ⁶	27,43	n. e.																						
LocoMMotion, [25, Dossier]	nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK	Real-World-Clinical-Practice	Ciltacel	12 4 + 17 4	31,0 vs 83,1 p < 0,0001	4,6 vs 27,43 0,25 ⁷ p < 0,0001	14,2 vs n.e. ⁸ 0,30 ⁷ p < 0,0001																						

Stellungnehmer: DSMM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. Dossier und Bewertung von Ciltacabtagen Autoleucel</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet und aufgrund des Orphan-Drug-Status keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der in Kapitel 3 (Stand des Wissens) aufgeführten Arzneimittel.</p> <p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist vor allem die multizentrische, in der USA und Japan durchgeführte Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1. Ausgewertet werden die Daten dieser Pat.:</p> <ul style="list-style-type: none">- USA-Kohorte, Phase Ib 35- USA-Kohorte, Phase II 78- Japan-Kohorte 13 <p>Ausgeschlossen wurden 2 Pat., die keine Krankheitsprogression während oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Therapie aufwiesen. Daraus resultiert eine Analyse-Population der Studie CARTITUDE-1 von N=124 Patienten. In der Primärpublikation waren die Daten von 113 Pat. ausgewertet worden.</p> <p>Der pU vergleicht die Daten von CARTITUDE-1 mit Daten von LocoMMotion. LocoMMotion ist eine prospektive, internationale, multizentrische Studie zum Vergleich von Real-World-Daten bei Pat. mit derselben Vortherapie wie in CARTITUDE. An LocoMMotion waren mehrere deutsche Zentren beteiligt. Die hohe Rekrutierung in Europa und vor allem in Deutschland ist dadurch</p>	

Stellungnehmer: DSMM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>begründet, dass zu diesem Zeitpunkt für die Patientenpopulation keine Möglichkeit des Einschlusses in eine CAR-T Zell-Studie bestand.</p> <p>Die Ergebnisse von CARTITUDE-1 und von LocoMMotion wurden in Peer-Review-Journals publiziert [24, 25].</p> <p>4. 3. Patientenrelevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom. Sie war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie.</p> <p>Der Median der Gesamtüberlebenszeit in CARTITUDE-1 war zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht. Nach 12 Monaten lag die Gesamtüberlebensrate bei 89%. Derzeit ist kein Plateau erkennbar.</p> <p>Im indirekten Vergleich mit den Daten aus LocoMMotion zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zugunsten von Ciltacabtagen Autoleucel.</p> <p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die Ansprechrate war primärer Endpunkt von CARTITUDE-1. Sie betrug 83,1%. In der Publikation von 113 Pat. erreichten 67% ein stringentes, komplettes Ansprechen [24]. Im 2 Jahres Follow-up der CARTITUDE-1 Studie (Martin et al., JCO 2022) wird ein Ansprechen bei 97,9% und eine sCR-Rate von 82,5% berichtet.</p>	

Stellungnehmer: DSMM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Ciltacabtagen Autoleucel führte zu einer medianen, progressionsfreien Überlebenszeit von 27,4 Monaten. Das 2 Jahres Follow-up der CARTITUDE-1 Studie zeigt eine 22.7 Monate PFS Rate von 54,9%. Im indirekten Vergleich mit den Daten aus LocoMMotion zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ciltacabtagen Autoleucel.</p> <p>In der Kaplan-Meyer-Analyse der Daten von Ciltacabtagen Autoleucel ist bisher bis zu einer Nachbeobachtungszeit von etwa 30 Monaten kein Plateau erkennbar.</p> <p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in CARTITUDE-1 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY-20 und der EQ-5D VAS erhoben. Die Auswertungen zeigen in den intraindividuellen Vergleichen gegenüber der Baseline Anhaltspunkte für Verbesserungen von Parametern der Lebensqualität.</p> <p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 95,2% der Pat. auf [24, Dossier]. Die häufigsten Nebenwirkungen im Grad 3/4 waren Neutropenie (87,1%), Anämie (70,2%) und Thrombozytopenie (59,7%), Infektionen (24,2) und febrile Neutropenie (14,5%).</p> <p>Ein Cytokine-Release-Syndrom aller Schweregrade trat 80,6% der Pat. auf. In der Publikation der Daten wird ein Cytokine-Release-Syndrom im CTCAE Grad</p>	

Stellungnehmer: DSMM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3/4 bei 4% und im Grad 5 bei einem Patienten beschrieben. Dieser Patient hatte gleichzeitig eine hämophagozytische Lymphohistiozytose entwickelt. Neurotoxizität wurde in der Erstpublikation bei 21% der Pat. dokumentiert, bei 9% der Pat. im CTCAE Grad 3/4.</p> <p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Er enthält keine Vorschläge zur Festlegung des Zusatznutzens. Die Daten von LocoMMotion und andere Real-World Daten werden nicht berücksichtigt.</p> <p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Ciltacabtagen Autoleucler ist das zweite CAR-T-Zellprodukt, das für die Therapie von Pat. mit Multiplem Myelom zugelassen wurde. Das Patientenkollektiv der Zulassungsstudie CARTITUDE-1 entspricht dem, was wir zunehmend in den Praxen und Ambulanzen sehen: Pat., die nicht mehr auf Proteasom-Inhibitoren, Lenalidomid und Daratumumab ansprechen. Diese Pat. haben eine ungünstige Prognose, hier besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf. Zu diskutieren in der frühen Nutzenbewertung von Ciltacabtagen Autoleucler sind vor allem:</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Die Gesamtansprechraten liegen bei über 80%, etwa zwei Drittel der Pat. erreichen eine stringente, komplette Remission. Diese Daten liegen weit oberhalb der Ansprechraten anderer Therapieoptionen in dieser Behandlungssituation. Im</p>	

Stellungnehmer: DSMM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>indirekten Vergleich liegen diese Ansprechraten auch oberhalb der Ergebnisse von Idecabtagen vicleucel.</p> <p>Allerdings zeichnet sich in der aktuellen Analyse bisher kein Plateau beim progressionsfreien Überleben und bei der Gesamtüberlebenszeit ab.</p> <p><u>Vergleichstherapie</u></p> <p>Der pU legt einen sehr ausführlichen Vergleich mit Daten von LocoMMotion vor, einer internationalen, prospektiven Beobachtungsstudie bei Pat. mit Multiplem Myelom, die mindestens 3 Vortherapien erhalten haben, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers. Die hohe Rekrutierung in Europa und vor allem in Deutschland ist dadurch begründet, dass zu diesem Zeitpunkt für diese Patientenpopulation keine Möglichkeit des Einschusses in eine CAR-T Zell-Studie bestand. Relativ am häufigsten wurden Carfilzomib / Dexamethason, Pomalidomid / Cyclophosphamid / Dexamethason und Pomalidomid / Dexamethason eingesetzt. Der Vergleich bestätigt die Überlegenheit von Ciltacabtagen Autoleucel in der Wirksamkeit dieses CAR-T-Zellproduktes.</p> <p><u>Strukturkriterien für die Durchführung einer CAR-T Zelltherapie beim MM in Deutschland</u></p> <p>Erforderliche Kompetenzen sind:</p> <ol style="list-style-type: none">1. fachspezifische Kompetenz in der Behandlung von Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom2. zelltherapeutische Kompetenz im Umgang mit autologen Zellen	<p>Der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion wird insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können. Der indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: DSMM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. intensivmedizinische Kompetenz in der Behandlung schwerer Komplikationen.</p> <p>Die Erfahrungen mit Ciltacabtagen Autoleucel müssen in die nächste Revision der aktuellen ATMP-RL integriert werden.</p> <p>Die Daten zu Ciltacabtagen Autoleucel sind die bisher besten Therapieergebnisse bei Pat. mit mindestens 3 Vortherapien. Die Ansprechrate und CR-Rate sind nach Cilta-cel Infusion bei Patienten mit MM median 6 Linien Vorbehandlung höher als die mit den besten Protokollen erreichbare Ansprech- und CR-Rate in der Erstlinienbehandlung!</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-035OL%20KF.html>
2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28(suppl 4):iv52-iv61, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx096](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096)
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15:e538-548, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
4. Rajkumar SV: Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 35:e418-e423, 2016. DOI: [10.14694/EDBK_159009](https://doi.org/10.14694/EDBK_159009)
5. Richardson PG, Oriol A, Beksac M et al.: Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 6: 781-794, 2019. DOI: [10.1016/s1470-2045\(19\)30152-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30152-4)
6. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R et al.: Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18: 1327-1337, 2017. DOI: [10.1016/s1470-2045\(17\)30578-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30578-8)
7. Dimopoulos M, Dytfeld D, Grosicki S et al.: Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 379:1811-1822, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1805762](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805762)
8. San Miguel J, Hungria VT, Yoon SS et al.: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:1195-1206, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70440-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70440-1)
9. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al.: Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 381: 727–738, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1903455](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903455)
10. Grosicki S, Simonova M, Spicka I et al.: Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 396:1563-1573, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32292-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32292-3)
11. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M et al.: Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22: 801-812, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00128-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00128-5)
12. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV et al.: Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 23:65-76, 2022. DOI: [10.1016/s1470-2045\(21\)00579-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00579-9)
13. Moreau P, Dimopoulos M, Mikhael J et al.: Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 397:2361-2371, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00592-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00592-4)
14. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV et al.: [Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma \(ICARIA-MM\): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study.](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32556-5) *Lancet* 394:2096-2107, 2019. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32556-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32556-5)
15. Munshi NC, Anderson Jr LD, Shah N et al.: Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 384:705-716, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2024850](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024850)

16. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B et al.: Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2213614](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213614)
17. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk N et al.: Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet* 398:665-674, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)01338-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01338-6)
18. Lonial S, Lee HC, Badros A et al.: Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 21:207-221, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30788-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30788-0)
19. Lonial S, Lee HC, Badros A et al.: Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. *Cancer* 127: 4198-4212, 2021. DOI: [10.1002/cncr.33809](https://doi.org/10.1002/cncr.33809)
20. Kumar, SK, Harrison SJ, Cave M et al.: Final Overall Survival Results from BELLINI, a Phase 3 Study of Venetoclax or Placebo in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. ASH 2021, Abstract 84, *Blood* 138 Suppl 1, 2021. <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper145757.html>
21. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K et al.: Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 132:205-212, 2006. DOI: [10.1007/s00432-005-0074-4](https://doi.org/10.1007/s00432-005-0074-4)
22. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al.: Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*. 25:3892–3901, 2007. DOI: [10.1200/JCO.2006.10.5460](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.5460)
23. Schjesvold FH, Dimopoulos MA, Delimpasi S, et al.: Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol* 9:e98-e110, 2022. DOI: [10.1016/S2352-3026\(21\)00381-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00381-1)
24. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ et al.: Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 398: 314-324, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00933-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00933-8)
25. Mateos MV, Weisel K, Martin T et al.: Adjusted comparison of outcomes between patients from CARTITUDE-1 versus multiple myeloma patients with prior exposure to PI, IMiD and anti-CD38 antibody from the prospective, multinational LocoMMotion study of real-world clinical practice. *Haematologica* Dec 22, 2022. DOI: [10.3324/haematol.2022.280482](https://doi.org/10.3324/haematol.2022.280482)

5.8 Stellungnahme Amgen GmbH

Datum	05.06.2023
Stellungnahme zu	Ciltacabtagene Autoleucel / Carvykti®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Hersteller legt mehrere indirekte Vergleiche der einarmigen Studie CARTITUDE-1 mit der prospektiven nichtinterventionelle Studie LocoMMotion im Nutzendossier vor. Trotz verschiedener indirekter Vergleiche mit Adjustierungen der Confounder akzeptiert der G-BA diese indirekten Vergleiche nicht (S. 27).</p> <p>Bei Ciltacabtagene Autoleucel handelt es sich um eine Behandlungsoption ab der vierten Therapielinie, in der nur wenige alternative Optionen zur Verfügung stehen und die Patientinnen und Patienten bereits einen langen Behandlungsweg hinter sich haben.</p> <p>Um das Ausmaß des Zusatznutzens bestimmen zu können, wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mithilfe mehrerer indirekter Vergleiche die einarmige Studie mit einer externen Kontrollgruppe verglichen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleiche stellen somit die best-verfügbare Evidenz dar.</p> <p>Die vorgelegten indirekten Vergleiche sollten deshalb zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, da sie die best-verfügbare Evidenz darstellen.</p>	<p>Der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion wird insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können. Der indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>
<p>In seiner Bewertung hat der G-BA den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe S. 13). Der Endpunkt PFS und damit die Bestimmung der Progression in der CARTITUDE-1 Studie wurde anhand der IMWG-Kriterien definiert.</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beim Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Ereignissen Tod und Krankheitsprogression zusammensetzt. Die Patientenrelevanz des Ereignisses Tod ist unbestritten. Das Ereignis Krankheitsprogression ist für den betroffenen Patienten bzw. die betroffene Patientin ebenfalls schwerwiegend und relevant – insbesondere auch nach der Primärtherapie. Eine klinische Krankheitsprogression bedeutet in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung von Symptomen und damit eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Verkürzung der Lebenserwartung (Jordan et al. 2013, Ludwig et al. 2014, Mols et al. 2012). Daher ist die Verlängerung der Zeit bis zur Progression und die Ausweitung der symptomfreien Zeit ein primäres und klinisch äußerst relevantes Therapieziel (DGHO 2018), insbesondere, da es sich beim multiplen Myelom trotz aller Fortschritte in den vergangenen Jahren durch neue Medikamente und Kombinationen im absolut überwiegenden Fall noch um eine unheilbare Erkrankung handelt.</p> <p>Die Krankheitsprogression ist u.a. definiert durch die Entstehung neuer oder die Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome. Dies sind für die Betroffenen kritische Ereignisse, die mit Schmerzen, Frakturgefahr und Hyperkalzämie einhergehen können. Knochenschmerzen und -frakturen sowie Fatigue haben nachgewiesenermaßen den größten negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit von Patienten und Patientinnen mit multiplen Myelom (Jordan et al. 2013). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Störungen des Zentralnervensystems bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (Ralston et al. 1990). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression mit einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark assoziiert. Dies bedingt eine Verdrängung gesunder Knochenmarkzellen und schwächt das Immunsystem, wodurch anämiebedingte Symptome wie Fatigue, Dyspnoe und Tachykardie begünstigt werden und teils schwere Infektionen auftreten können. Der Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und / oder Urin ist ein weiterer Parameter zur Messung der Krankheitsprogression. Das M-Protein bezeichnet funktionslose Immunglobuline (auch Teile davon, sog. Leichtketten), die von entarteten Plasmazellen produziert werden und im Falle von Leichtketten bei höherer Konzentration in den Nieren ausfallen und zu Niereninsuffizienz bis hin zu Nierenversagen und Dialysepflicht führen können (Dimopoulos et al. 2008, Stringer et al. 2011).</p> <p>Desweiteren wird durch eine Krankheitsprogression und darüber hinaus durch eine Erhöhung der Krankheitsaktivität, die eine Gefahr für lebenswichtige Organe wie z.B. die Niere darstellt, die Initiierung einer nachfolgenden Anti-Myelomtherapie notwendig. Eine weitere Therapie kann für Patienten bzw. Patientinnen therapiebedingte Nebenwirkungen mit sich bringen.</p> <p>Ein Aufschub der Progression stellt daher ein patientenrelevantes Therapieziel gerade bei mehrfach rezidivierenden malignen Erkrankungen dar und ist insbesondere in klinischen Studien mit kurzer Studiendauer ein wichtiger Endpunkt, um Aussagen zur Effektivität einer</p>	<p>Das PFS ist in der Studie CARTITUDE-1 definiert als Zeit von der Infusion mit Ciltacabtagen autoleucel bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG), basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren, oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patientinnen und Patienten, die keine dokumentierte Krankheitsprogression aufweisen und am Leben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert, bevor sie eine nachfolgende Anti-Myelom Therapie erhalten.</p> <p>Das mediane PFS lag in der Studie CARTITUDE-1 bei 27,4 Monaten.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie zu ermöglichen (DGHO 2013). Auch die Zulassungs-behörden (EMA 2019, FDA 2018) sehen den Endpunkt als relevant an. Gerade beim multiplen Myelom ist dieser als ein wichtiges Therapieziel anerkannt (DGHO 2018).</p> <p>Insgesamt sollte der Endpunkt PFS aufgrund der Relevanz für Myelompatienten und -patientinnen uneingeschränkt als patienten-relevant in der Nutzenbewertung in allen Therapielinien berücksichtigt werden.</p>	<p>zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Jordan, K., Proskorovsky, I., Lewis, P., Ishak, J., Payne, K., Lordan, N., Kyriakou, C., Williams, C. D., Peters, S. and Davies, F. E. 2013. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer* 22(2): 417-426.
2. Ludwig, H., Miguel, J. S., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Garcia Sanz, R., Powles, R., Lentzsch, S., Ming Chen, W., Hou, J., Jurczynski, A., Romeril, K., Hajek, R., Terpos, E., Shimizu, K., Joshua, D., Hungria, V., Rodriguez Morales, A., Ben-Yehuda, D., Sondergeld, P., Zamagni, E. and Durie, B. 2014. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 28(5): 981-992.
3. Mols, F., Oerlemans, S., Vos, A. H., Koster, A., Verelst, S., Sonneveld, P. and van de Poll-Franse, L. V. 2012. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol* 89(4): 311-319.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. 2018. Multiples Myelom Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung). Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 02.06.2023.
5. Ralston, S., Gallacher, S., Patel, U., Campbell, J. and Boyle, I. 1990. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 112(7): 499-504.
6. Dimopoulos, M. A., Kastritis, E., Rosinol, L., Blade, J. and Ludwig, H. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 22(8): 1485-1493.
7. Stringer, S., Basnayake, K., Hutchison, C. and Cockwell, P. 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res* 2011: 493697.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf, abgerufen am: 02.06.2023.
9. European Medicines, A. 2019. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 05 January 2019 EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf, abgerufen am: 02.06.2023.
10. Food and Drug, A. 2018. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>, abgerufen am: 02.06.2023.

5.9 Stellungnahme Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.06.2023
Stellungnahme zu	Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Mai 2023 eine Nutzenbewertung zu Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Ciltacabtagene Autoleucel ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patient:innen 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. Die Zulassung der neuen CAR-T-Zelltherapie erfolgte im Mai 2022 unter Auflagen (conditional approval). Die Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf einer einarmigen Zulassungsstudie. Der vorgelegte indirekte, Confounder-adjustierte Vergleich mit einer externen Kontrollstudie wurde in der Bewertung mit Verweisen auf die nicht ausreichende Strukturgleichheit und Vergleichbarkeit der Studienpopulationen nicht herangezogen. In einer zusammenfassenden Darstellung werden die Ergebnisse der einarmigen Studie zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen lediglich deskriptiv aufgeführt. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen erheblichen Zusatznutzen basierend auf positiven Effekten bei der Mortalität, dem Erreichen eines therapiefreien Intervalls bei gleichzeitiger Krankheitsstabilität sowie der Verhinderung bzw. Verzögerung schwerwiegender Symptome.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kriterien der Nutzenbewertung sollten Besonderheiten der Therapiesituationen berücksichtigen</p> <p>Bei dem zu bewertenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine besondere Therapiesituation, die eines angemessenen Umgangs in der Studiendurchführung und anschließender Bewertung bedarf. Nach Auffassung des vfa sollte auch die Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage der bestverfügbaren Evidenz und unter Berücksichtigung der besonderen Therapiesituation bzw. dafür konzipierten Studienkonzepte vorgenommen werden. Hier gilt es, einen angemessenen methodischen Umgang zu finden, der den Herausforderungen des medizinischen Fortschritts gerecht wird. Die Ergebnisse des indirekten, Confounder-adjustierten Vergleichs sollten herangezogen werden.</p>	<p>Der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion wird insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können. Der indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

**5.10 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;
Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom; German-speaking Myeloma Multicenter
Group**

Datum	5. Juni 2023
Stellungnahme zu	Ciltacabtagen Autoleucel
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> <i>DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom</i> <i>GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Ciltacabtagen Autoleucel (Carvykti®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Multiplen Myelom und das zweite Verfahren zu einem CAR-T-Zellprodukt in dieser Indikation. Es ist zugelassen für Patientinnen und Patienten (Pat.), die mindestens 3 Vortherapien erhalten haben, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde der Bericht vom G-BA erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>erheblich</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Ciltacabtagen Autoleucel handelt es sich um ein Anti-BCMA-CAR-T-Zell-Produkt der zweiten Generation. • Aufgrund des Orphan-Drug-Status wird vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. Standard ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der Vortherapien, des Allgemeinzustandes und relevanter Komorbiditäten. 						G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	erheblich	-	-	-
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	-	erheblich	-	-	-																		

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung ist die in den USA und Japan durchgeführte Phase Ib/II-Studie CARTITUDE-1. Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Ergebnisse mit der prospektiven, auch in Deutschland durchgeführten Beobachtungsstudie LocoMMotion bei Pat. mit mindestens 3 Vortherapien. • Ciltacabtagen Autoleucel führte zu einer Ansprechrate von 83,1%, die Mehrheit erreichte eine stringente komplette Remission. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 27,4 Monaten, der Median der Gesamtüberlebenszeit war nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28,6 Monaten nicht erreicht. • Die Ergebnisse von Ciltacabtagen Autoleucel waren den Real-World-Daten aus LocoMMotion hoch signifikant überlegen. • Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 95,2% der Pat. auf. Im Vordergrund steht die hämatologische Toxizität. Ein Cytokine-Release-Syndrom aller Schweregrade trat 80,6% der Pat. auf, im CTCAE Grad 3/4 bei 4%. Neurotoxizität wurde in der Erstpublikation bei 21% der Pat. dokumentiert, bei 9% der Pat. im CTCAE Grad 3/4. <p>Die Ergebnisse von Ciltacabtagen Autoleucel sind die bisher besten Therapieergebnisse bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom nach mindestens 3 Vortherapien. Das wird durch den Vergleich mit den Daten von LocoMMotion bestätigt.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch sehr heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, Nierenfunktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren erweitert und führt zu einer früheren Therapieeinleitung. So beinhaltet die Diagnostik jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen, die MR-</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tomographisch noch vor dem Entstehen der klassischen Osteolysen detektierbar sind und sich in der Folge in solche entwickeln [1-4].</p> <p>Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [1, 2]. Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Langfristiges Ziel ist die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Das Patientenkollektiv in fortgeschrittenen Therapielinien ist noch inhomogener aufgrund der individuell sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufe, u. a. bedingt durch den Zugewinn zusätzlicher genetischer Aberrationen, unterschiedliches Ansprechen auf frühere Therapielinien, möglichen Folgeerscheinungen der Erstlinientherapie und dem vielfältigen Wandel der Erst- und Zweitlinientherapie. Die Rezidivpopulation reicht somit von Pat., die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Pat., die im Bereich von Monaten vor Eintritt der Rezidivtherapie bereits mit gleich mehreren der neuen zugelassenen Standardtherapien behandelt wurden.</p> <p>Pat., die gegen einen Anti-CD38 Antikörper, einen Proteasom-inhibitor und einen Immunmodulator refraktär waren, hatten eine Überlebensprognose von unter 10 Monaten [3]. In Studien aus den letzten Jahren lag die mediane Überlebenszeit von Pat., die bereits mit einem IMiD, einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden oder refraktär gegenüber diesen Therapien waren, zwischen 12-15</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Monaten [4-6]. Es besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf für diese Patientengruppe. Optionen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - neue Arzneimittel (alphabetische Reihenfolge): Belantamab Mafodotin, Carfilzomib, Daratumumab, Elotuzumab, Idecabtagen Vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Panobinostat, Pomalidomid, Selinexor, Teclistamab, Venetoclax/Bortezomib [5-20]; - erneuter Einsatz von immunmodulierenden Substanzen, Proteasom-Inhibitoren und/oder Anti-CD38-Antikörpern, präferenziell ein anderes Präparat; - konventionelle Zytostatika (alphabetische Reihenfolge): Bendamustin, Cyclophosphamid, (liposomales) Doxorubicin, Melflufen und Melphalan sowie im Off-Label-Use Cisplatin / Etoposid) unter Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen erwogen werden [21-23]. <p>Ciltacabtagen Autoleucel (Carvykti®) gehört zu den Chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) der zweiten Generation. Im Unterschied zur ersten Generation enthält die intrazelluläre Domäne neben der CD3-Zeta- auch eine kostimulatorische 4-1BB-Signaldomäne. Ciltacabtagen Autoleucel besitzt zwei Antigen-Bindungsdomänen (VHH), die jeweils unterschiedliche BCMA-Epitope erkennen.</p> <p>Daten aus der Zulassungsstudie von Ciltacabtagen Autoleucel sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 2: Ciltacabtagen Autoleucel beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom</i></p> <table border="1" data-bbox="163 1109 1373 1348"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³</th> <th>ÜL⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CARTITUDE-1 [24, Dossier]</td> <td>nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK⁶</td> <td>-</td> <td>Ciltacel</td> <td>124</td> <td>83,1⁶</td> <td>27,43</td> <td>n. e.</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴	CARTITUDE-1 [24, Dossier]	nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK ⁶	-	Ciltacel	124	83,1 ⁶	27,43	n. e.	
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴										
CARTITUDE-1 [24, Dossier]	nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK ⁶	-	Ciltacel	124	83,1 ⁶	27,43	n. e.										

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
LocoMMotion, [25, Dossier]	nach PI, IMiD und Anti- CD38 AK	Real- World- Clinical Practice	Ciltacel	124 + 174	31,0 vs 83,1 p < 0,0001	4,6 vs 27,43 0,25 ⁷ p < 0,0001	14,2 vs n.e. ⁸ 0,30 ⁷ p < 0,0001	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.	
<p>¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Ansprechrate (sCR – stringentes vollständiges Ansprechen, CR – vollständiges Ansprechen, VGPR – sehr gutes partielles Ansprechen, PR – partielles Ansprechen; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, Median in Monaten; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁵ PI – Proteasom-Inhibitor, IMid – Immunmodulator; Anti-CD38 AK – Anti-CD38-Antikörper ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht;</p>									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>4. Dossier und Bewertung von Ciltacabtagen Autoleucel</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet und aufgrund des Orphan-Drug-Status keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der in Kapitel 3 (Stand des Wissens) aufgeführten Arzneimittel.</p>							
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist vor allem die multizentrische, in der USA und Japan durchgeführte Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1. Ausgewertet werden die Daten dieser Pat.:</p> <table border="0" data-bbox="331 1034 918 1173"> <tr> <td>- USA-Kohorte, Phase Ib</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>- USA-Kohorte, Phase II</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>- Japan-Kohorte</td> <td>13</td> </tr> </table> <p>Ausgeschlossen wurden 2 Pat., die keine Krankheitsprogression während oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Therapie aufwiesen. Daraus resultiert eine Analyse-Population der Studie CARTITUDE-1 von N=124 Patienten. In der Primärpublikation waren die Daten von 113 Pat. ausgewertet worden.</p>	- USA-Kohorte, Phase Ib	35	- USA-Kohorte, Phase II	78	- Japan-Kohorte	13	
- USA-Kohorte, Phase Ib	35							
- USA-Kohorte, Phase II	78							
- Japan-Kohorte	13							

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der pU vergleicht die Daten von CARTITUDE-1 mit Daten von LocoMMotion. LocoMMotion ist eine prospektive, internationale, multizentrische Studie zum Vergleich von Real-World-Daten bei Pat. mit derselben Vortherapie wie in CARTITUDE. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die LocoMMotion-Studie sind mit der CARTITUDE-Studie vergleichbar. Auch für die LocoMMotion-Studie waren Anforderungen an den Allgemeinzustand des Pat. (ECOG 0, 1) gestellt. Hinsichtlich der geforderten Vortherapien waren die beiden Studien in den Einschlusskriterien identisch. An LocoMMotion waren mehrere deutsche Zentren beteiligt. Die LocoMMotion Studie wurde in Deutschland an Zentren durchgeführt, die CAR-T Zelltherapien beim Multiplen Myelom durchführen und somit vergleichbare Patientenpopulationen behandeln, die auch in CARTITUDE-1 eingeschlossen wurden. Die CARTITUDE-1 Studie hat nicht parallel an den Zentren rekrutiert.</p> <p>Die Ergebnisse von CARTITUDE-1 und von LocoMMotion wurden in Peer-Review-Journals publiziert [24, 25].</p>	
	<p>4. 3. Patientenrelevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom. Sie war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie.</p> <p>Der Median der Gesamtüberlebenszeit in CARTITUDE-1 war zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht. Nach 12 Monaten lag die Gesamtüberlebensrate bei 89%. Derzeit ist kein Plateau erkennbar.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im indirekten Vergleich mit den Daten aus LocoMMotion zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied zugunsten von Ciltacabtagen Autoleucel.	
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die Ansprechrate war primärer Endpunkt von CARTITUDE-1. Sie betrug 83,1%. In der Publikation von 113 Pat. erreichten 67% ein stringentes, komplettes Ansprechen [24].</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Ciltacabtagen Autoleucel führte zu einer medianen, progressionsfreien Überlebenszeit von 27,4 Monaten. Im indirekten Vergleich mit den Daten aus LocoMMotion zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ciltacabtagen Autoleucel.</p> <p>In der Kaplan-Meyer-Analyse der Daten von Ciltacabtagen Autoleucel ist bisher bis zu einer Nachbeobachtungszeit von etwa 30 Monaten kein Plateau erkennbar.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in CARTITUDE-1 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY-20 und der EQ-5D VAS erhoben. Die Auswertungen zeigen in den intraindividuellen Vergleichen gegenüber der Baseline Anhaltspunkte für Verbesserungen von Parametern der Lebensqualität.</p> <p>Der indirekte Vergleich ist durch niedrige Rücklaufquoten in LocoMMotion beeinträchtigt.</p>	
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 95,2% der Pat. auf [24, Dossier]. Die häufigsten Nebenwirkungen im Grad 3/4 waren Neutropenie (87,1%), Anämie (70,2%) und Thrombozytopenie (59,7%), Infektionen (24,2) und febrile Neutropenie (14,5%).</p> <p>Ein Cytokine-Release-Syndrom aller Schweregrade trat bei 80,6% der Pat. auf. In der Publikation der Daten wird ein Cytokine-Release-Syndrom im CTCAE Grad 3/4 bei 4% und im Grad 5 bei einem Patienten beschrieben. Dieser Patient hatte gleichzeitig eine hämophagozytische Lymphohistiozytose entwickelt. Neurotoxizität wurde in der Erstpublikation bei 21% der Pat. dokumentiert, bei 9% der Pat. im CTCAE Grad 3/4.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Er enthält keine Vorschläge zur Festlegung des Zusatznutzens. Die Daten von LocoMMotion werden nicht berücksichtigt.</p>	
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Ciltacabtagen Autoleucel ist das zweite CAR-T-Zellprodukt, das für die Therapie von Pat. mit Multiplem Myelom zugelassen wurde. Das Patientenkollektiv der Zulassungsstudie CARTITUDE-1 entspricht dem, was wir zunehmend in den Praxen und Ambulanzen sehen: Pat., die nicht mehr auf Proteasom-Inhibitoren, Lenalidomid und Daratumumab ansprechen. Diese Pat. haben eine ungünstige Prognose, hier besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf. Zu diskutieren in der frühen Nutzenbewertung von Ciltacabtagen Autoleucel sind vor allem:</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Die Gesamtansprechraten liegt bei über 80%, etwa zwei Drittel der Pat. erreichen eine stringente, komplette Remission. Diese Daten liegen weit oberhalb der Ansprechraten anderer Therapieoptionen in dieser Behandlungssituation. Im indirekten Vergleich liegen diese Ansprechraten auch oberhalb der Ergebnisse von Idecabtagen vicleucel.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Allerdings zeichnet sich in der aktuellen Analyse bisher kein Plateau beim progressionsfreien Überleben und bei der Gesamtüberlebenszeit ab.</p> <p><u>Vergleichstherapie</u></p> <p>Der pU legt einen sehr ausführlichen Vergleich mit Daten von LocoMMotion vor, einer internationalen, prospektiven Beobachtungsstudie bei Pat. mit Multiplem Myelom, die mindestens 3 Vortherapien erhalten haben, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers. Relativ am häufigsten wurden Carfilzomib / Dexamethason, Pomalidomid / Cyclophosphamid / Dexamethason und Pomalidomid / Dexamethason eingesetzt. Dies entspricht auch der gängigen Behandlungspraxis zur Therapie der Pat. in Deutschland in der genannten Erkrankungssituation. Der Vergleich bestätigt die Überlegenheit von Ciltacabtagen Autoleucel in der Wirksamkeit dieses CAR-T-Zellproduktes. Auch über den Vergleich zu der LocoMMotion-Studie hinaus sind die in der CARTITUDE-1 Studie erreichten Ansprech- und Überlebensdaten in keiner anderen Studie in der Behandlung des RRMM nach der hier vorausgesetzten Vortherapie erreicht.</p> <p><u>Strukturkriterien</u></p> <p>Erforderliche Kompetenzen sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. fachspezifische Kompetenz in der Behandlung von Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom 	<p>Der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion wird insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können. Der indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. zelltherapeutische Kompetenz im Umgang mit autologen Zellen</p> <p>6. intensivmedizinische Kompetenz in der Behandlung schwerer Komplikationen.</p> <p>Die Erfahrungen mit Ciltacabtagen Autoleucel müssen in die nächste Revision der aktuellen ATMP-Richtlinie integriert werden.</p> <p><u>Weitere Daten</u></p> <p>Die Ergebnisse der randomisierten CARTITUDE-4 Studie zum Vergleich von Ciltacabtagen Autoleucel versus Standard-of-Care in der Behandlung des RRMM im 1.-3. Rezidiv sind auf dem ASCO Kongress 2023 vorgestellt und zeitgleich im New England Journal of Medicine publiziert worden. Das hochsignifikante Ergebnis der Studie hinsichtlich des primären Endpunktes PFS mit einer HR von 0,26 unterstreicht die Bedeutung dieser zellulären Therapie für die Behandlung des Multiplen Myeloms.</p> <p>Die Daten zu Ciltacabtagen Autoleucel sind die bisher besten Therapieergebnisse bei Pat. mit mindestens 3 Vortherapien. Für evidenzbasierte Leitlinien-Empfehlungen zur zukünftigen Therapiesequenz sind Daten randomisierter Studien erforderlich.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Literaturverzeichnis

26. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-035OL%20KF.html>
27. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28(suppl 4):iv52-iv61, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx096](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096)
28. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15:e538-548, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
29. Rajkumar SV: Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 35:e418-e423, 2016. DOI: [10.14694/EDBK_159009](https://doi.org/10.14694/EDBK_159009)
30. Richardson PG, Oriol A, Beksac M et al.: Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 6: 781-794, 2019. DOI: [10.1016/s1470-2045\(19\)30152-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30152-4)
31. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R et al.: Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18: 1327-1337, 2017. DOI: [10.1016/s1470-2045\(17\)30578-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30578-8)
32. Dimopoulos M, Dytfeld D, Grosicki S et al.: Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 379:1811-1822, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1805762](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805762)
33. San Miguel J, Hungria VT, Yoon SS et al.: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:1195-1206, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70440-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70440-1)
34. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al.: Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 381: 727–738, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1903455](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903455)
35. Grosicki S, Simonova M, Spicka I et al.: Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 396:1563-1573, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32292-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32292-3)
36. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M et al.: Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22: 801-812, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00128-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00128-5)
37. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV et al.: Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 23:65-76, 2022. DOI: [10.1016/s1470-2045\(21\)00579-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00579-9)
38. Moreau P, Dimopoulos M, Mikhael J et al.: Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 397:2361-2371, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00592-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00592-4)
39. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV et al.: [Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma \(ICARIA-MM\): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study.](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32556-5) *Lancet* 394:2096-2107, 2019. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32556-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32556-5)

40. Munshi NC, Anderson Jr LD, Shah N et al.: Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 384:705-716, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2024850](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024850)
41. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B et al.: Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2213614](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213614)
42. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk N et al.: Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet* 398:665-674, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)01338-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01338-6)
43. Lonial S, Lee HC, Badros A et al.: Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 21:207-221, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30788-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30788-0)
44. Lonial S, Lee HC, Badros A et al.: Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. *Cancer* 127: 4198-4212, 2021. DOI: [10.1002/cncr.33809](https://doi.org/10.1002/cncr.33809)
45. Kumar, SK, Harrison SJ, Cave M et al.: Final Overall Survival Results from BELLINI, a Phase 3 Study of Venetoclax or Placebo in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *ASH 2021, Abstract 84, Blood* 138 Suppl 1, 2021. <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper145757.html>
46. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K et al.: Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 132:205-212, 2006. DOI: [10.1007/s00432-005-0074-4](https://doi.org/10.1007/s00432-005-0074-4)
47. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al.: Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*. 25:3892–3901, 2007. DOI: [10.1200/JCO.2006.10.5460](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.5460)
48. Schjesvold FH, Dimopoulos MA, Delimpasi S, et al.: Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol* 9:e98-e110, 2022. DOI: [10.1016/S2352-3026\(21\)00381-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00381-1)
49. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ et al.: Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 398: 314-324, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00933-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00933-8)
50. Mateos MV, Weisel K, Martin T et al.: Adjusted comparison of outcomes between patients from CARTITUDE-1 versus multiple myeloma patients with prior exposure to PI, IMiD and anti-CD38 antibody from the prospective, multinational LocoMMotion study of real-world clinical practice. *Haematologica* Dec 22, 2022. DOI: [10.3324/haematol.2022.280482](https://doi.org/10.3324/haematol.2022.280482)

5.11 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	05.06.2023
Stellungnahme zu	Ciltacabtagene Autoleucel/Carvykti® Vorgangsnummer 2023-02-15-D-919
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Anwendungsgebiet, auf das sich das Nutzenbewertungsverfahren 2023-02-15-D-919 bezieht, ist Ciltacabtagene Autoleucel (Ciltacel, Handelsname: Carvykti®) indiziert zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Patient:innen, 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.^{1,2} Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Ciltacel erfolgte am 15.05.2023 die Veröffentlichung der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)².</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt in seinem Dossier Ergebnisse aus der einarmigen, offenen und multizentrischen Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1 vor, in welcher Ciltacel an Erwachsenen untersucht wird, die an einem rezidierten oder refraktären Multiplen Myelom erkrankt sind und zuvor mindestens drei Therapien, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen anti-CD38-Antikörper, erhalten haben und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Zur Nutzenbewertung zog er eine vergleichende Analyse unter Verwendung der zulassungsbegründenden, einarmigen Phase 1b/2 Studie CARTITUDE-1 und der prospektiven, nicht-interventionellen, einarmigen Studie LocoMMotion heran. Dabei handelt es sich um nicht-randomisierte, vergleichende Evidenz, welche an den im <i>IQWiG Rapid Report Konzepte zur Generierung</i></p>	

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V³ beschriebenen Anforderungen zu messen ist.</i></p> <p>Der indirekte Vergleich ohne Brückenkomparator auf der Basis patientenindividueller Daten unter Verwendung einer Propensity Score-basierten Adjustierung für potenzielle Confounder zeigte ein effektiveres und dauerhafteres Ansprechen unter Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Für die klinisch relevanten Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS) und Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls konnte ein signifikanter Vorteil der Therapie mit Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie gezeigt werden.</p> <p>Bei seiner Bewertung des Zusatznutzens von Ciltacel lässt der G-BA einige der vom pU dargestellten patientenrelevanten Endpunkte unberücksichtigt. Vor diesem Hintergrund wird die Bewertung des G-BA dem Zusatznutzen von Ciltacel in der vorliegenden Indikation aus Sicht von BMS nicht gerecht.</p> <p>Mit Lenalidomid (Revlimid®), Pomalidomid (Imnovid®), Elotuzumab (Empliciti®) und Idecabtagen vicleucel (Abecma®) vertreibt BMS mehrere relevante Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet des Multiplen Myeloms. Da es um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die Therapie des Multiplen Myeloms von allgemeiner</p>	

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bedeutung sind, möchte BMS die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Ciltacel Stellung zu nehmen.	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 33f	<p>Bestverfügbare Evidenz – indirekter Vergleich/einarmige Studie</p> <p>Anmerkung BMS:</p> <p>Der G-BA sieht die vom pU vorgelegte einarmige Studie und den indirekten Vergleich mit der LocoMMotion Studie als ungeeignet an, die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten. Als Begründung hierfür führt der G-BA die „nicht gegebene Strukturgleichheit und Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der Studie CARTITUDE-1 und der Vergleichsstudie LocoMMotion sowie eine nicht dargelegte Positivität“ an und zieht den indirekten Vergleich nicht zur Nutzenbewertung heran. Darüber hinaus wird „das Verzerrungspotential der Studie CARTITUDE-1 aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns als hoch eingeschätzt“, wodurch die Endpunkte aufgrund der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden können.²</p> <p>Insgesamt lägen somit keine verwertbaren Daten für einen Zusatznutzen vor.²</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ciltacel hat von der EMA eine "bedingte Zulassung" erhalten.¹ Im Anwendungsgebiet des multiplen Myeloms besteht trotz immer neuer Behandlungsmöglichkeiten nach wie vor ein hoher Bedarf an wirksamen und verträglichen Therapien, da die Erkrankung in der Regel wieder auftritt und nicht heilbar ist. Das Fortschreiten der Erkrankung geht mit einer extrem schlechten Prognose; d. h. mit einer verminderten Ansprechrate, einer kürzeren Ansprechdauer und einem kurzen Überleben einher.^{5,6,7}</p> <p>Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegten Evidenz handelt es sich um die zulassungsrelevante Studie. Die Ergebnisse dieser einarmigen Studie werden mithilfe statistischer Methoden zur Adjustierung für Confounder in den Kontext der Ergebnisse einer patientenindividuellen Therapie gestellt. Aus Sicht von BMS handelt es sich bei der vorgelegten Evidenz um die derzeit bestverfügbare Evidenz, die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, des bestehenden medizinischen Bedarfs sowie aufgrund des innovativen Therapiekonzeptes der CAR-T-Zell-Therapie Berücksichtigung finden sollte.^{1,4}</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme BMS:</p> <p>Aus Sicht von BMS sind die Schwierigkeiten der Nutzenbewertung in der Indikation multiples Myelom hinsichtlich nicht vorliegender direkter Vergleiche bekannt. Der Versuch Evidenz gegenüber der zVT über eine Informationsbeschaffung und damit über einen indirekten Vergleich beizubringen, sollte in Anbetracht der Situation gewürdigt werden. Die Ergebnisse des indirekten Vergleiches sind aus Sicht von BMS an dieser Stelle als bestmögliche Evidenz anzusehen und sollten somit in die Bewertung zum Zusatznutzen einbezogen werden.</p>	<p>Der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion wird insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können. Der indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>
S. 15	<p>Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Anmerkung von BMS:</p> <p>Der G-BA schließt in seiner Bewertung den Endpunkt PFS nicht ein, obwohl die Progressionsfreiheit neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit als wesentliches Therapieziel im Multiplen Myelom gilt. Nach Überzeugung von BMS handelt es sich bei diesem Endpunkt in der Indikation Multiples Myelom um einen zentralen Endpunkt, der in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden sollte.</p> <p>Eine Progression stellt für Patient:innen mit Multiplem Myelom - insbesondere für diejenigen mit fortgeschrittener, refraktärer Erkrankung</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und damit schlechter Prognose - ein negatives Ereignis mit direkt spürbaren Folgen dar. So bestätigen Patient:innen, dass die Verzögerung der Progression einen positiven psychologischen wie auch körperlich spürbaren Effekt (Symptomverbesserung) hat.⁸ Ein Progress, auch wenn er vorerst labordiagnostisch identifiziert wurde, zieht im Allgemeinen Endorganschäden und damit einhergehende Symptome nach sich. Insbesondere seien hier die sogenannten CRAB-Kriterien genannt (Calcium, Renal, Anemia, Bone), welche die hauptsächlich auftretenden Progressfolgen zusammenfassen. Diese beinhalten osteolytische Knochenerkrankungen mit einhergehenden Schmerzen und/oder Frakturen, Hyperkalzämie mit Folgen wie Übelkeit, Herzrhythmusstörungen, Somnolenz und Koma, sowie myelominduzierte Nierenschädigung aufgrund des akkumulierenden M-Proteins und Anämie als Konsequenz der durch die Knochenmarksinfiltration und weitere pathologische Prozesse gestörten Hämatopoese.⁹ Insofern kann auch ein biochemischer Progress, d.h. ein solcher, der über einen Anstieg des M-Proteins nachgewiesen wird, im fortgeschrittenen Zustand der Erkrankung als Therapieindikation gewertet werden, um dem Auftreten oder zumindest der Verschlechterung der genannten Endorganschäden vorzubeugen und die dadurch bedingte Einschränkung der Lebensqualität der Patient:innen zu vermeiden.⁹ Im gesamten Feld der Onkologie wird das PFS in klinischen Studien als wesentlicher Endpunkt verwendet und von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als relevant angesehen.^{10, 11, 12} Experten der IMWG sowie deutsche Therapiehandbücher bezeichnen</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>das PFS als Endpunkt der Wahl zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Therapie bei fortgeschrittenem, refraktärem Multiplen Myelom.^{9, 12, 13, 14}</p> <p>Bereits eine labordiagnostische Progression weist oftmals statistisch signifikante, negative Auswirkungen auf die Lebensqualität von Patient:innen mit Multiplem Myelom aus. In einer Metaanalyse von 153 Studien wurde gezeigt, dass beim Multiplen Myelom das PFS mit dem Gesamtüberleben korreliert. Ein Monat PFS-Verlängerung übersetzte sich demnach im Mittel in einen Gewinn von 2,5 Monaten Gesamtüberleben.¹⁵ Eine Progression der Erkrankung zieht im Allgemeinen, insbesondere wenn die vorhergehende progressionsfreie Zeit kurz war, eine Therapieänderung nach sich.¹⁶ Ein Therapiewechsel geht mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für Patient:innen einher.⁹ Aus Hulin et al. geht hervor, dass jede weitere Krankheitsprogression für die Patient:innen mit einer stärkeren Verzweiflung, Hoffnungslosigkeit und Depression verbunden ist, insbesondere da sie realisieren, dass nach und nach alle möglichen Therapieregime ausgeschöpft sind, aber die Erkrankung nicht mehr ausreichend kontrolliert wird.¹⁷</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anerkennung des PFS als bewertungsrelevanten Endpunkt in der Indikation des Multiplen Myeloms.</p>	<p>Das PFS ist in der Studie CARTITUDE-1 definiert als Zeit von der Infusion mit Ciltacabtagen autoleucel bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG), basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren, oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patientinnen und Patienten, die keine dokumentierte Krankheitsprogression aufweisen und am Leben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert, bevor sie eine nachfolgende Anti-Myelom Therapie erhalten.</p> <p>Das mediane PFS lag in der Studie CARTITUDE-1 bei 27,4 Monaten.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
15f	<p>Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls</p> <p>Anmerkung von BMS:</p> <p>Der G-BA schließt in seiner Bewertung den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls</i> nicht ein, obwohl dieser vom pU als unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion dargestellt wurde. Nach Überzeugung von BMS handelt es sich bei diesem Endpunkt in der Indikation Multiples Myelom um einen Endpunkt, der aus Sicht der Patient:innen von großer Bedeutung ist.</p> <p>BMS entnimmt der Begründung des G-BA für die Nicht-Berücksichtigung dieses Endpunkts in der Nutzenbewertung von Ciltacel, dass der Endpunkt grundsätzlich im Kontext der Nutzenbewertung geeignet ist, dass jedoch nach Auffassung des G-BA die folgenden Aspekte zu berücksichtigen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kriterien zum Vorliegen einer Therapiebedürftigkeit, sowie • Gründe für die Entscheidung, eine erneute Therapie zu beginnen. <p>Darüber hinaus gibt der G-BA zu bedenken, dass die Zeit direkt nach der Infusion mit CAR-T-Zellen möglicherweise mit Komplikationen einhergeht und nicht als Bestandteil des therapiefreien Intervalls anzusehen sei.</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>BMS begrüßt und unterstützt die Diskussion über die Patientenrelevanz dieses Endpunkts sowie die Etablierung anderer alternativer Endpunkte in der Onkologie bei angemessener Operationalisierung.²</p> <p>Anlage I Ein Therapiewechsel geht mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für Patient:innen einher.⁹ Aus Hulin et al. geht hervor, dass jede weitere Krankheitsprogression für die Patient:innen mit einer stärkeren Verzweiflung, Hoffnungslosigkeit und Depression verbunden ist, insbesondere da sie realisieren, dass nach und nach alle möglichen Therapieregime ausgeschöpft sind, aber die Erkrankung nicht mehr ausreichend kontrolliert wird.¹⁷</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anerkennung des Endpunkts <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls</i> als patientenrelevant.</p>	<p>Bei dem Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie</i> handelt es sich nicht um einen per se patientenrelevanten Endpunkt. Mögliche Vorteile von Ciltacabtagen autoleucel, die sich aus einer längeren Zeitdauer bis zur Durchführung nachfolgenden Myelom-Therapie ergeben, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise hinsichtlich der Krankheitssymptome, Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19f	<p>Endpunkt Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Anmerkung BMS: Der GBA schließt in seiner Bewertung die Validität des Endpunkts <i>Unerwünschte Ereignisse</i> als eingeschränkt ein, da nach Tag 100 nur noch bestimmte UEs erfasst werden und eine valide Erfassung und Auswertung aller Sicherheitsereignisse für den Zeitraum > Tag 100 nach Ciltacel-Infusion laut GBA nicht möglich ist.</p> <p>Bei der CAR-T Zelltherapie handelt es sich um eine Einmalgabe (CAR-T Zell Infusion). Der Großteil der unerwünschten Ereignisse tritt eher früher in der Nachbeobachtungszeit auf - die CARTITUDE Studie hatte als primäres Ziel, die Sicherheit zu untersuchen - daher erscheint der Berichtszeitraum für UE vollkommen angemessen und ist Standard im Bereich von CAR-T Zelltherapien.</p> <p>Für CAR-T-Zelltherapien typische unerwünschte Ereignisse, wie zum Beispiel das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) tritt bereits wenige Tage nach Infusion auf (im Median nach 2 Tagen). Neurologische Ereignisse (NE) im Median nach 4 Tagen. Die mittlere Dauer des CRS beträgt 7 Tage, NE ca. 17 Tage. Das Auftreten dieser Ereignisse korreliert dabei mit der Anzahl an CAR-T-Zellen im Blut.¹⁸</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bereits nach ca. 28 Tagen ist die Konzentration der CAR-T-Zellen im Blut sehr stark abgeflacht, wodurch eine begrenzte Beobachtung der UE nach Tag 100 gerechtfertigt werden kann. Die Nebenwirkungen von CAR-T-Zelltherapien sind trotz der Neuheit der Therapie bereits weitreichend erforscht worden.¹⁸</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anerkennung der Validität des Endpunkts <i>Unerwünschte Ereignisse</i> und Akzeptanz der vorgegebenen Berichtszeiträume.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Literaturverzeichnis

- ¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/carvykti-epar-medicine-overview_en.pdf, online abgerufen am 30.05.2023
- ² https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6402/2023-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Ciltacabtagene%20autoleucelel-D-919.pdf, online abgerufen am 30.05.2023
- ³ https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnahe-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf, online abgerufen 05.06.2023
- ⁴ https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6401/2023_02_14_Janssen_Dossier_Ciltacel_rrMM_Modul4.pdf, online abgerufen 05.06.2023
- ⁵ Agarwal A., Chow E., Bhutani M. et al. 2017. Practical Considerations in Managing Relapsed Multiple Myeloma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 17 (2), S. 69–77.
- ⁶ Dimopoulos M. A., Orłowski R. Z., Facon T. et al. 2015a. Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma. *Haematologica* 100 (1), S. 100–106.
- ⁷ Yong K., Delforge M., Driessen C. et al. 2016. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *British journal of haematology* 175 (2), S. 252–264.
- ⁸ SCHMIDT, U. & JUNG CURT, A. 2013. Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte. *Market Access & Health Policy*, 19-20.
- ⁹ ABEDINPOUR, F., OSTERMANN, H. & FISCHER, N. 2012. Klinik. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
- ¹⁰ DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. (DGHO). 2013. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V Pomalidomid
- ¹¹ EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2017. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf, abgerufen am: 05.06.2023.
- ¹² FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). 2018. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>, abgerufen am: 05.06.2023.
- ¹³ ANDERSON K.C., KYLE R.A., et al. 2008. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia* 22(2): 231-239.
- ¹⁴ STRAKA C. & SCHMIDMAIER A. 2017a. Endpunkte klinischer Studien. *MANUAL Multiples Myelom*. In: Straka, C. & Dietzfelbinger, H. (editors). München. W. Zuckschwerdt Verlag.
- ¹⁵ FELIX, J., ARAGAO, F., ALMEIDA, J. M., CALADO, F. J. M., FERREIRA, D., PARREIRA, A. B. S., RODRIGUES, R. & RIJO, J. F. R. 2013. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer*, 13, 122.
- ¹⁶ PALUMBO, A. & ANDERSON, K. 2011. Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 364, 1046-60.
- ¹⁷ HULIN C., HANSEN T., et al. 2017. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. *Leuk Res* 59: 75-84.
- ¹⁸ Adkins S. 2019. CAR T-Cell Therapy: Adverse Events and Management. *J Adv Pract Oncol*. 10(Suppl 3): 21-28.

5.12 Stellungnahme Gilead Sciences GmbH

Datum	31. Mai 2023
Stellungnahme zu	Ciltacabtagene Autoleucel / Carvykti®
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 15.05.2023 die Nutzenbewertung für Ciltacabtagene Autoleucel, Handelsname Carvytki®, in der folgenden Indikation(1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.</i> <p>Gilead Sciences GmbH nimmt nachfolgend Stellung zu folgenden Themen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenrelevanz des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ A. 	
<p>Patientenrelevanz des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“</p> <p>In der Nutzenbewertung steht “ Bei dem Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamt-überleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte gemäß IMWG-Kriterien. Der Befund wurde ausschließlich anhand laborparametrischer, hämatologischer und bildgebender Verfahren gestellt und nicht anhand der von Personen wahrnehmbaren Symptome. Insgesamt wird der Endpunkt daher als nicht patientenrelevant bewertet“.</p> <p>Nach Überzeugung von Gilead handelt es sich bei diesem Endpunkt in der Indikation Multiples Myelom um einen patientenrelevanten Endpunkt.</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Progression, selbst wenn sie vorerst labordiagnostisch festgestellt wird, führt im Allgemeinen zu Endorganschäden und den damit verbundenen Symptomen. Insbesondere sind die sogenannten CRAB-Kriterien zu nennen (Calcium, Nierenfunktion, Anämie, Knochen), die die häufig auftretenden Folgen des Fortschreitens zusammenfassen. Diese umfassen osteolytische Knochenkrankungen mit Schmerzen und/oder Frakturen, Hyperkalzämie mit Symptomen wie Übelkeit, Herzrhythmusstörungen, Schläfrigkeit und Koma sowie myelombedingte Nierenschädigung aufgrund des Anstiegs des M-Proteins und Anämie als Folge der gestörten Hämatopoese durch die Knochenmarkinfiltration und andere pathologische Prozesse(2, 3).</p>	<p>Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nicht zutreffend.	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ciltacabtagene Autoleucel 2023 31.05.2023. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6402/2023-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Ciltacabtagene%20autoleucel-D-919.pdf.
2. Albagoush S, Shumway C, Azevedo A. Multiple Myeloma 2023 31.05.2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534764/>.
3. Eslick R, Talaulikar D. Multiple myeloma: from diagnosis to treatment. Aust Fam Physician. 2013;42(10):684-8.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Ciltacabtagen autoleucel

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 26. Juni 2023

von 10.00 Uhr bis 11:07 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Janssen-Cilag GmbH (Janssen):**

Frau Jacobs

Frau Schulat

Herr Dr. Sindern

Herr Dr. Blees

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie):**

Frau Dr. Flauaus

Herr Strangl

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Galapagos Biopharma Germany GmbH (Galapagos):**

Herr Poker

Frau Helf

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK):**

Frau Adad

Frau Zader

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Amgen GmbH (Amgen):**

Frau Dr. Ertel

Frau Dr. Floßmann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS):**

Frau Hliscs

Frau Dr. Kähm

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi):**

Frau Dr. Helliger

Frau Kretschmer

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Gilead Sciences GmbH (Gilead):**

Frau Reimeir

Herr Dr. Finzsch

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Einsele

Angemeldete Teilnehmende für die **German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)**:

Frau Prof. Dr. Weisel

Herr Prof. Dr. Goldschmidt

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussiliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen: Montag, Anhörungstag im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir beginnen mit der Anhörung zur Markteinführung von Cilta-cel, hier multiples Myelom nach mindestens drei Therapielinien, darunter ein Immunmodulator, ein Proteasom-Inhibitor sowie ein Anti-CD38-Antikörper.

Als Basis der heutigen Anhörung haben wir die Dossierbewertung des G-BA vom 15. Mai dieses Jahres, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag GmbH Stellung genommen hat und zum anderen die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, außerdem die German Speaking Myeloma Multicenter Group in einer gemeinsamen Stellungnahme, zudem Herr Prof. Dr. Scheid von der Uniklinik Köln, ferner als pharmazeutische Unternehmen Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Galapagos Biopharma Germany GmbH, Amgen GmbH und Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG sowie der Verband forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Janssen-Cilag sind Frau Jakobs, Frau Schulat, Herr Dr. Sindern und Herr Dr. Blees zugeschaltet. – Für die DGHO sind Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Scheid zugeschaltet, für die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom ist Herr Professor Dr. Einsele zugeschaltet. Für die GMMG sind Frau Professor Dr. Weisel und Herr Professor Dr. Goldschmidt zugeschaltet. – Für AbbVie sind Frau Dr. Flauaus und Herr Strangl zugeschaltet, für Galapagos sind es Herr Poker und Frau Helf sowie für Glaxo Frau Adad und Frau Zader. Frau Dr. Ertel und Frau Dr. Floßmann sind für Amgen zugeschaltet, für Bristol sind es Frau Hliscs und Frau Dr. Kähm. Für Sanofi sind Frau Dr. Helliger und Frau Kretschmer zugeschaltet, für Gilead Frau Reimeir und Herr Dr. Finzsch, und schließlich ist Herr Bussiliat für den vfa zugeschaltet. – Ist sonst noch jemand dabei, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Jetzt gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Ich vermute, Herr Sindern, Sie machen das wieder. – Dann haben Sie das Wort.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Ich stelle Ihnen zunächst die Kolleginnen und den Kollegen vor, die heute hier mit mir Ihre Fragen beantworten: Aus der Abteilung Marktzugang und für die Fragen zum Dossier zuständig sind Frau Christina Schulat und Frau Janine Jakobs. Verantwortlich für Cilta-cel in der Medizinabteilung ist Herr Dr. Andreas Blees. Mein Name ist Jörn Sindern; ich leite bei Janssen die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung im Bereich Marktzugang.

Die Therapie des multiplen Myeloms hat in den letzten Jahren einen Fortschritt gemacht, wie dies in kaum einem anderen Anwendungsgebiet zu verzeichnen ist. Ausweislich der Leitlinien für die Rezidivtherapie wurden die empfohlenen Kombinationen weitgehend erst in den letzten Jahren zugelassen. Das hat in allen Nutzenkategorien zu einer Verbesserung der Therapie geführt; die Lebenszeit konnte verlängert und die Lebensqualität erhöht werden.

Mit der Entwicklung der CAR-T-Therapie ist nun die Erwartung verbunden, dass die Therapie noch einmal einen Fortschritt macht. Die Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, um die es heute geht, hatten bereits mindestens drei vorherige Therapien und haben darunter oftmals Mehrfachresistenzen entwickelt. Ein tiefes Ansprechen kann in dieser Therapiesituation nur schwer erreicht werden. Entsprechend schnell tritt ein Progress ein, und das mediane Überleben liegt unter einem Jahr. Mit jeder weiteren Resistenz wird die Prognose schlechter. Das mediane Überleben bei penta-refraktären Patienten beträgt somit weniger als ein halbes Jahr.

Wie groß der Fortschritt durch Cilta-cel ist, lässt sich am Ansprechen in der Studie CARTITUDE-1 verdeutlichen. Etwa zwei Drittel der Patienten bei im Median sechs Vortherapien haben ein stringentes, vollständiges Ansprechen erreicht. In der ersten Studie zu Daratumumab, das vor sieben Jahren in der Nutzenbewertung war, hatten bei im Median fünf vorherigen Therapielinien nur drei Patienten überhaupt ein stringentes, vollständiges Ansprechen erreicht. Damals war es ein beachtlicher Fortschritt, dass ein solch tiefes Ansprechen in dieser Therapielinie überhaupt noch erreicht werden konnte.

Bisher haben wir Evidenz in allen Nutzenkategorien vorgelegt, wobei wir vor allem die Frage untersucht haben, ob die Therapie mit Cilta-cel das Überleben verlängert. Der dargestellte Vergleich spricht aus unserer Sicht dafür, dass Cilta-cel die Überlebenszeit mindestens verdreifachen kann. In der Nutzenbewertung wird dieser Vergleich als ungeeignet abgelehnt, weil die Vergleichbarkeit der Populationen infrage gestellt wird. Die Kritik des G-BA richtet sich dabei nicht nur auf den Vergleich an sich. Der G-BA stellt auch die Qualität und Eignung der von uns durchgeführten Studie LocoMMotion als Kontrolle für eine vergleichende Analyse infrage.

Die LocoMMotion ist eine prospektive klinische Studie, die speziell für den Vergleich mit Cilta-cel bereits vor fünf Jahren konzipiert und prospektiv durchgeführt wurde. Die Anforderungen, die an eine quantifizierende Nutzenbewertung zu stellen sind, wurden in der Planung der LocoMMotion von Anfang an berücksichtigt. Das gilt sowohl für die Endpunkte als auch die umfassende Datenerhebung von potenziellen Confoundern, und das gilt ganz besonders für die Erfassung der unerwünschten Ereignisse, die in einer klinischen Studie standardisiert erhoben werden können. Daher ist die Datenqualität der Studie LocoMMotion höher einzustufen als bei einer registerbasierten Erhebung von versorgungsnahen Daten.

Warum wird der Vergleich trotz der hohen Qualität der Studie LocoMMotion infrage gestellt? Der G-BA geht insbesondere von einem hohen Selektionsbias aus. In der Folge seien Positivität und Strukturgleichheit nicht gegeben. Auch wenn protokollgemäß die Einschlusskriterien in LocoMMotion und in die Zulassungsstudie CARTITUDE-1 weitestgehend identisch waren, nimmt der G-BA an, dass Unterschiede in der Rekrutierung zu derart unterschiedlichen Patientenpopulationen führten, dass diese nicht vergleichbar seien. Aus unserer Sicht ist trotz der getrennten Erhebung in LocoMMotion und in der Zulassungsstudie CARTITUDE-1 aus zwei Gründen nicht von einem übermäßigen Selektionsbias auszugehen:

Erstens. Die Studienzentren der LocoMMotion sind größtenteils forschungsorientierte Versorgungseinrichtungen in Deutschland und anderen europäischen Ländern, die auch geeignet sind, eine CAR-T-Zell-Therapie durchzuführen. In diesen Zentren sind die Patienten, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen. Aber ein direkter Selektionsbias ist in diesem Fall gerade nicht zu sehen, denn es gibt keine Überschneidung der teilnehmenden Zentren mit den Studienzentren der CARTITUDE-1, und die einzige andere derzeit zugelassene CAR-T-Zell-Therapie zur Behandlung des multiplen Myeloms war zum Zeitpunkt der Durchführung der LocoMMotion nicht flächendeckend verfügbar.

Zweitens. Auch die Empfehlung in der Leitlinie zur Teilnahme an klinischen Studien kann aus unserer Sicht nicht als Begründung für einen übermäßig starken Selektionsbias herangezogen werden. Es ist davon auszugehen, dass die Verfügbarkeit von Studienplätzen in interventionellen klinischen Studien zeitlich und örtlich begrenzt ist. Daher werden Patienten, die aus medizinischen Gesichtspunkten für eine interventionelle Untersuchung infrage kommen, ebenso in nicht-interventionelle klinische Studien wie die Studie LocoMMotion eingeschlossen.

In der schriftlichen Stellungnahme haben wir die Frage des G-BA nach zusätzlichen Zugschnittskriterien aufgegriffen, indem wir die Daten zu Laborparametern ausgewertet haben. Die Positivität der Population ist, wie wir in der Stellungnahme gezeigt haben, gegeben. Jeder LocoMMotion-Patient in der Analyse hätte somit auch mit Cilta-cel behandelt werden können.

Das ist wichtig, denn damit ist die Voraussetzung gegeben, dass man eine Adjustierung durchführen kann, um die Strukturgleichheit herzustellen.

Ein wesentlicher Unterschied der neuen Analysen im Vergleich zum Dossier besteht darin, dass nun die ersten Ergebnisse der CARTITUDE-4 vorliegen. Eine Subpopulation aus dieser RCT fällt in das derzeitige Anwendungsgebiet. Diese Patientinnen und Patienten aus dem direkten Vergleich haben wir sowohl im Cilta-cel-Arm als auch im Kontrollarm in den indirekten Vergleich integriert, um die Strukturgleichheit zu erhöhen. Wie Sie den Analysen und grafischen Darstellungen der schriftlichen Stellungnahme entnehmen können, liegt damit eine erhöhte Strukturgleichheit der beiden Populationen im Vergleich vor. Diese Datengrundlage erlaubt einen validen Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung.

Der schriftlichen Stellungnahme lag das CONSORT-Statement für die CARTITUDE-4 bei, jedoch nicht Studienbericht, Protokoll und SAP. Diese Studiendokumente können wir gerne zur Verfügung stellen.

Der Vorteil im Gesamtüberleben zeigt sich konsistent in allen Analysen, in allen Analyseschritten, bei allen Adjustierungsmethoden und über alle Sensitivitätsanalysen zur Confounder-Kontrolle. Die mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Analysen sind auch konsistent mit dem Dossier. Das Hazard Ratio im Gesamtüberleben liegt in den zahlreichen Analysen konsistent in einer Größenordnung zwischen 0,3 und 0,4 mit einem sehr engen Konfidenzintervall. Konsistent dazu ist auch das Hazard Ratio von 0,42 aus dem RCT-Vergleich in der Teilpopulation der CARTITUDE-4. In der Konsistenz über alle Analysen hinweg liegt die Bestätigung des Überlebensvorteils. Die Qualität der Studiendaten und der Confounder-Kontrolle ist hoch. Die Effektstärke liegt in einer Größenordnung, die nicht allein durch potenzielle Verzerrung erklärt werden kann.

Ein Thema, das in Nutzenbewertungen von Zelltherapien immer wieder angesprochen wurde, ist die Frage, wie relevant die Analysen auf der Grundlage der ersten klinischen Studien für den Versorgungskontext seien, da man Unterschiede in den Patientencharakteristika zwischen Zulassungsstudien und versorgungsnahen Daten sehe.

Die vorliegenden Analysen für Cilta-cel erlauben aus folgendem Grund eine Aussage zum Zusatznutzen für den Versorgungskontext: Der Gesamtheit der Population aus den CARTITUDE-Studien und der LocoMMotion bilden das gesamte Spektrum der Patienten im Anwendungsgebiet ab. Das liefert die Grundlage für eine auf den Versorgungskontext übertragbare Analyse.

Mit den in der Stellungnahme genutzten Zuschnittskriterien und dem Propensity-Score-Matching-Verfahren wird eine Population in den Fokus genommen, die bezogen auf sämtliche Patientencharakteristika im Mittel der Gesamtpopulation liegt. In dieser Population besteht praktisch vollkommene Strukturgleichheit. Mit den Propensity-Score-gewichteten Methoden wie ATT oder ATE wird eine größere Breite an Informationen aus der Gesamtpopulation im Vergleich zum Propensity Score Matching benutzt. Positivität besteht dabei für alle Patienten, nicht nur für die gematchten.

Wie gesagt, die Ergebnisse aller adjustierten Analysen sind untereinander konsistent. Zudem sind sie auch konsistent mit den Ergebnissen der naiven Analyse. Auch wenn unterschiedliche Zuschnitte und unterschiedlich große Patientenpopulationen aus der Gesamtpopulation betrachtet werden, führen alle Analysen zu konsistenten Ergebnissen. Man sieht immer ein Hazard Ratio im Gesamtüberleben von 0,3 bis 0,4. Konsistenz über alle Analysen belegt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auch im Versorgungskontext.

Die Therapieergebnisse sind beeindruckend. Zu dem genannten Hazard Ratio kommt mindestens eine Verdreifachung der medianen Überlebenszeit. 70 Prozent der Patienten sind nach circa 2,5 Jahren Nachbeobachtungszeit noch am Leben. Der damit verbundene Zusatznutzen von Cilta-cel ist mit Evidenz belegt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. Ich kann da sofort anschließen. Sie haben die LocoMMotion-Studie angesprochen. Deshalb die erste Frage an die Kliniker, weil das auch in der Dossierbewertung sehr kritisch beleuchtet worden ist: Wie beurteilen Sie die Vergleichskohorte der LocoMMotion-Studie hinsichtlich ihrer Eignung für eine CAR-T-Zell-Therapie? Das war der erste Teil der Frage.

Der zweite Teil der Frage, den ich an diesem Punkt immer zu stellen pflege, lautet: Nach welchen Kriterien wird in der Versorgungspraxis entschieden, ob ein Patient bzw. eine Patientin für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommt? – Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich gemeldet, ebenso Frau Weisel und Herr Scheid.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Hecken, ich glaube, Sie merken schon an der hohen Anzahl von Experten, die wir hier haben, wie relevant dieses Thema ist. Es ist fast so wie bei den ersten CAR-T-Zell-Produkten.

Übergeordnet haben wir für uns gerade beim Myelom im Moment drei große Diskussionen. Das eine ist dieses Produkt; da geht es darum, wie wirksam und wie sicher es ist. Dazu kommen wir vielleicht später noch.

Erstens zur Wirksamkeit: Für uns ist LocoMMotion von großer Bedeutung, einmal ganz praktisch, aber auch übergeordnet, auch aufgrund dessen, was der G-BA im letzten Jahr noch in Auftrag gegeben hat. Es ist für uns wichtig, dass Registerstudien berücksichtigt werden. Das heißt nicht, dass wir alle berücksichtigen dürfen. Aber wir waren ja noch vor einigen Jahren so „weit“, dass wir überhaupt keine Register hatten.

Wir haben jetzt durchaus das Problem, dass hochkarätig aufgelegte Register nicht so wertgeschätzt werden, wie wir das im Vergleich sehen. Das heißt auch nicht, dass jedes Register gut ist. Hier ist allerdings schon ein Register vorhanden, das mit vielen deutschen Zentren erarbeitet wurde und von diesen auch vorher entsprechend den eingesetzten Kriterien berücksichtigt wurde, auch mit einem Patientenkollektiv, das wir für vergleichbar halten.

Ich habe durchaus gesehen, dass im Bericht des G-BA moniert wurde, dass die Verteilung der Patienten – transatlantisch und Europa – unterschiedlich war. Bei den CARTITUDE-Studien waren 91 Prozent der Patienten aus den USA, und in LocoMMotion waren mehr aus Europa. Das halten wir trotzdem für weitestgehend übertragbar, und Details kommen noch, glaube ich, weil auch einige der Teilnehmer hier dabei sind. Für uns macht es schon einen Riesenunterschied, ob es einfach nur eine Phase I/II-Studie mit nichts als Vergleich ist oder ob doch eine relativ aufwendige Registerstudie zum Vergleich herangezogen wurde, die nach unseren Kriterien doch schon einen Vergleich ermöglicht.

Zweitens. Die beiden anderen Fragen, die vielleicht in der wissenschaftlichen Diskussion zu stellen sind, sind ganz grundsätzlich: Wo kommen die CAR-T-Zellen hin? Zeitgleich in den letzten zwei Wochen sind die Daten der CARTITUDE-4-Studie publiziert worden. Das sind Patienten, die nicht mehr als drei, sondern ein bis drei Vortherapien hatten. Das ist eine randomisierte Studie mit über 400 Patienten. Da kommt ein Vorteil des progressionsfreien Überlebens mit dem Hazard Ratio von 0,26 heraus. Das ist schon ziemlich beeindruckend. Interessanterweise ist das exakt derselbe Wert, den Sie im indirekten Vergleich gegenüber LocoMMotion mit 0,25 sehen. Das spricht dafür, dass möglicherweise der Vergleich hier doch sehr valide ist.

Der dritte Punkt ist eine Schwachstelle – auch hier mit Ihnen haben wir mehrfach über andere CAR-T-Zell-Produkte und bispezifische Antikörper diskutiert –; das wissen wir nicht. Ich glaube, wir können nicht sagen, dass Cilta-cel besser ist oder in welchem Maße es besser ist als die gleichermaßen hochwirksamen Therapien. Das wird erst in den nächsten Jahren zu diskutieren sein. Trotzdem sind, glaube ich, die ersten beiden Punkte für uns sehr valide, und deswegen meine etwas ausführlichere Einführung hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt Frau Professor Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Das, was Herr Wörmann ausgeführt hat, möchte ich uneingeschränkt so unterstützen. Ich möchte es auch nicht wiederholen.

Ich darf nur ergänzen: Wir waren eines der LocoMMotion-Zentren und sind eines der Zentren, die regelhaft CAR-T-Zellen einsetzen, und wir haben auch an den frühen CARTITUDE-Studien teilgenommen, wie jetzt CARTITUDE-4, die mit dieser wirklich imposanten Hazard Ratio, auf dem ASCO-Kongress und zeitgleich im New England Journal publiziert, wirklich für die Patienten eine im Moment fast nicht auszudrückende positive Bedeutung hat.

Wir haben in die LocoMMotion-Studie Patienten eingeschlossen, die bei uns am Zentrum waren und sich für die Einschlusskriterien geeignet haben. Die Studie war sehr aufwendig. Als nicht-interventionelle Studie hat sie in der Dokumentation ähnlich viele Ressourcen gebunden wie eine interventionelle Studie. Der einzige Unterschied war, dass die Patienten keine Studienmedikation bekommen haben. Insbesondere die Erhebung der Lebensqualität war in der LocoMMotion sehr akribisch, was ich persönlich auch als sehr positiven Aspekt dieser Studie empfand. Ich glaube, dass man es kaum besser machen konnte.

Rückblickend ist man vielleicht manchmal noch einen Tick schlauer, aber als LocoMMotion aufgelegt wurde und wir in diese Innovationsentwicklung geblickt haben, haben wir wirklich alle zusammen das Beste gegeben, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit prospektiv herzustellen. Daher würde ich mir auch sehr wünschen, dass wir es Ihnen hier auch noch einmal so darlegen können. Da haben wir viel gegeben.

Zu Ihrer Frage, wie CAR-T-Zellen jetzt in praxi eingesetzt werden oder wer sich dafür eignet: Dies ist für uns im Moment eine Entscheidung, die wir extrem ernst nehmen. Ich glaube, das können die Kolleginnen und Kollegen dann noch einmal bestätigen. Natürlich ist Verfügbarkeit nach wie vor ein ganz wichtiges Thema. Wir versuchen, einen Kulturwandel zu erzielen, sodass wir Patienten, die alle drei Hauptsubstanzen bekommen haben, frühzeitig an den Zentren sehen und wir frühzeitig entscheiden können: Eignet sich der Patient für eine CAR-T-Zell-Therapie? In der Regel sind die Kriterien zum einen die Verfügbarkeit und zum anderen die Aggressivität der Erkrankung. Dann wird bestmöglich entschieden. Ich glaube, im Moment ist der internationale Konsens, auch in der Myelomgemeinschaft: Wenn die Möglichkeit einer CAR-T-Zell-Therapie besteht, dann zieht man diese derzeit allen anderen neuen Immuntherapien vor, es sei denn, es gibt ganz offensichtliche und relevante Gründe, das nicht zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Weisel. – Jetzt Herr Professor Scheid, bitte.

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Ja, ich kann das auch nur ergänzen und bestätigen. Auch wir haben an den CARTITUDE-Studien und auch an LocoMMotion teilgenommen. Es sind genau die LocoMMotion-Patienten, die wir in der weiteren Folge regelhaft mit dem Ide-cel behandelt haben, als es dann zugelassen und verfügbar war. Für mich bildet es genau diese Kohorte ab, und da sehe ich überhaupt keine Verzerrung.

Ich möchte auch auf Folgendes hinweisen: Das ist keine Registerstudie – das ist ein falsches Wording –, auch keine Real-World-Studie. Es ist eine prospektive, mühsam dokumentierte Studie unter den gleichen Bedingungen wie jede andere Phase-III-Studie, und deswegen sind die Daten für uns auch so besonders wertvoll, weil sie uns wirklich den Spiegel vorhalten.

Zum Stellenwert der CAR-T-Zell-Therapie kann ich auch nur bestätigen: Ich halte es für einen dramatischen Durchbruch in der Myelomtherapie. Meine Haltung ist: Ein Patient, der auf ein IMiD und auf einen Proteasom-Hemmer refraktär ist und schon einen CD38-Antikörper bekommen hat, ist für mich ganz klar ein Kandidat für eine CAR-T-Zell-Therapie, und ich würde sagen, spätestens nach drei Vorbehandlungen, so wie es das Label gerade abdeckt. Aber

eigentlich sehe ich eine Reihe von Patienten, die schon nach ein bis zwei Linien dieses Stadium erreicht haben. Deswegen wäre meine Haltung momentan: spätestens nach drei Vortherapien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Scheid. – Jetzt Herr Professor Einsele.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Ich kann nur bestätigen: Wir haben auch relativ viele, ich glaube, sogar die meisten Patienten in die LocoMMotion-Studie eingebracht. Es war damals eine etwas traurige Situation, weil wir zu dem Zeitpunkt keine CAR-T-Zell-Optionen hatten. Daher haben wir, während die Patienten in den USA und in Japan mit CAR-T-Zellen behandelt worden sind, die Patienten sozusagen in die LocoMMotion-Studie eingebracht.

Ich kann im Prinzip das, was Herr Professor Scheid gerade ausgeführt hat, ebenfalls bestätigen: Eine Reihe derjenigen Patienten, die wir in der LocoMMotion-Studie erfasst haben – der Dokumentationsaufwand war in dieser Studie nicht unerheblich –, haben später noch ein CAR-T-Zell-Produkt erhalten, was für mich klar dafür spricht, dass wir hier in der LocoMMotion-Studie Patienten erfasst haben, die tatsächlich CAR-T-Zell-Therapie-geeignet sind.

Vielleicht auch noch einmal zu der prinzipiellen Frage: Wer kommt heute für CAR-T-Zellen infrage? Wir halten uns natürlich sehr stark oder absolut an die Zulassungskriterien. Aber es ist derzeit durchaus eine Tendenz festzustellen. Es wurde die CARTITUDE-4-Studie erwähnt, und es gibt auch die KarMMa-3-Studie, wo man wirklich gesehen hat, dass Patienten auch in früheren Therapielinien in randomisierten Studien im Vergleich zur besten konventionellen Therapie eindeutig von der CAR-T-Zell-Therapie profitieren.

Auf dem letzten ASCO-Meeting und dem Europäischen Kongress der Hämatologen gab es jetzt Daten, die gezeigt haben, dass zum Beispiel in der CARTITUDE-1-Studie, die eine wesentliche Grundlage der Entscheidung heute ist, das mediane progressionsfreie Überleben 34,9 Monate beträgt. Das muss man sich auf der Zunge zergehen lassen. In LocoMMotion war das mediane progressionsfreie Überleben 4,6 Monate. Wir sprechen also hier nicht über 4 vs. 6 oder 4 vs. 7 Monate, sondern hier ist der Vergleich 4,6 Monate vs. 34,9 Monate. Das ist ein dramatischer Unterschied, und so wird es eigentlich auch von den Patienten wahrgenommen.

Wir haben permanente Anfragen nach CAR-T-Zellen, und ich bin absolut bei Frau Professor Weisel: Ein Hauptproblem ist, dass wir keine ausreichende Verfügbarkeit haben, um die Patienten, die wirklich qualifiziert sind und die gerne eine CAR-T-Zell-Therapie haben wollen, auch mit CAR-T-Zellen versorgen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Goldschmidt.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Ich kann mich den Ausführungen der Kollegen vollständig anschließen. Mir ist es wichtig, nochmals auf die LocoMMotion-Studie hinzuweisen; Herr Professor Scheid hat es schon sehr deutlich gesagt. Aus meiner Erfahrung ist es die prospektiv geführte Studie mit der höchsten Datenqualität, die jemals beim Myelom prospektiv aufgelegt und durchgeführt worden ist. Auch wir haben uns an dieser Studie beteiligt, und ich weiß aus eigener Erfahrung, wie konsistent und stringent diese Daten erfasst und hinterfragt worden sind, sodass ich die Datenqualität noch einmal unterstreichen und Herrn Einsele absolut beipflichten möchte, dass natürlich zum Zeitpunkt dieser Untersuchung die CAR-T-Zell-Therapien überwiegend in den USA oder in Japan durchgeführt worden sind und wir jetzt in Deutschland hoffentlich in der guten Situation sind, hier nachzulegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Prof. Goldschmidt. – Jetzt Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, mit einer Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Frau Einsele, ich wollte noch mal ganz kurz bei dem einhaken, was Sie ausgeführt hatten. Sie hatten sehr deutlich gesagt, wenn CAR-T-Zellen verfügbar sind – die

Aggressivität der Erkrankung hatten Sie als weiteres Kriterium benannt –, dann werden sie eingesetzt.

Ich glaube, die Frage, um die es ging und auf die Professor Hecken meiner Meinung nach auch abgehoben hatte, betraf den Zeitpunkt, als die LocoMMotion-Studie gestartet wurde. Also ist meine Frage: Ist das das, was jetzt gilt, und hat das damals schon gegolten, als die LocoMMotion-Studie gestartet wurde? Die relevante Frage ist folgende: Ist die Kohorte, die in der LocoMMotion-Studie ist, bezüglich der Eignung für die CAR-T-Zell-Therapie ausreichend vergleichbar mit den Studienpatienten aus der CARTITUDE-1-Studie? Das war ja damals eine andere Versorgungssituation.

Ich habe gerade auch noch mal gehört, dass damals hauptsächlich in den USA und in Japan CAR-T-Zellen für diese späte Linie verfügbar waren. Ich habe also einfach die Bitte, dass Sie vielleicht noch mal auf die Situation damals abheben. Dass wir ein Problem hätten, wenn wir jetzt eine nicht-interventionelle Studie starten würden - bei den Ergebnissen und dem, was wir von den Fachgesellschaften gehört haben - ist klar. Aber wir haben ja Daten, die sozusagen parallel erhoben wurden, Gott sei Dank, und meine Frage ist, wie sich die Situation damals zum Zeitpunkt der Studie dargestellt hat.

Ich habe gehört, dass Sie fast alle oder sogar alle an dieser LocoMMotion-Studie beteiligt waren. Nach welchen Kriterien haben Sie entschieden, ob die Patienten in die LocoMMotion-Studie, also in die nicht-interventionelle Studie, aufgenommen und sehr differenziert beobachtet wurden oder CAR-T-Zellen erhalten haben? Wie war die Situation zu diesem Zeitpunkt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): So schnell habe ich noch nie geheiratet. – Vielen Dank für Ihre Frage, Frau Müller, sodass ich das noch einmal klarstellen darf.

Damals, als es LocoMMotion gab, hatten wir keine CAR-T-Zell-Verfügbarkeit, und wie Herr Einsele ausgeführt hat, sind für uns diejenigen Patienten quasi schmerzhaft in LocoMMotion gegangen, die in den USA schon CAR-T-Zellen hätten bekommen können. Wir haben aber diese Studie dann ganz bewusst unterstützt; denn wenn man nichts hat, ist das Beste, strukturiert gemeinsam zu schauen: Was machen wir mit den Patienten? In LocoMMotion wurden 92 verschiedene Therapieregime für die Patienten in dieser distinkten Situation eingesetzt. Daran sehen Sie, dass es für die Patienten nicht unbedingt einen Standard gab.

Das waren die Patienten, bei denen wir innerlich darunter gelitten haben, dass wir nicht mit CAR-T-Zell-Therapie behandeln konnten. Aber dann haben wir das Beste getan, was wir aus der Situation machen konnten, und haben zumindest gesagt: Wir müssen dokumentieren, was wir aktuell tun und wie das Outcome der Patienten und deren Lebensqualität sind. Das, was ich vorhin ausgeführt habe, bezieht sich wirklich auf Zeit jetzt.

Folgendes ist mir auch noch wichtig: LocoMMotion hatte tatsächlich auch ein IRC, also ein Independent Review Committee. Das heißt, die Ansprechdaten der Patienten sind wie in einer Zulassungsstudie zentral noch einmal unabhängig bewertet worden. Ich glaube, das unterstreicht nochmals die Datenqualität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Das war jetzt Frau Weisel, die immer noch Weisel heißt. — Jetzt kommt Herr Einsele, der auch immer noch Einsele heißt. – Herr Professor Einsele, bitte.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): In der Tat. – Ja, ich wollte es nur noch mal bestätigen. Das war wirklich schmerzhaft. Wir hatten eben in Deutschland keine CAR-T-Zell-Option für unsere Patienten und haben genau die Patienten – wir kannten ja die Einschlusskriterien, die in den USA und in Japan für die entsprechenden Patienten angelegt worden waren –, die sozusagen

in Japan und den USA in die entsprechenden CAR-T-Zell-Studien aufgenommen worden wären, hier in der LocoMMotion-Studie erfasst.

Professor Scheid hat es schon angesprochen, und ich kann es auch noch einmal bestätigen, dass eben Patienten, die in der LocoMMotion-Studie waren und dann sozusagen wieder progredient wurden, nachdem sie dort für die laufende Studie erfasst wurden, dann später noch in Studien zur CAR-T-Zell-Therapie oder in eine CAR-T-Zell-Behandlung aufgenommen wurden, was ja auch noch mal belegt, dass wir hier Patienten ausgewählt hatten, die tatsächlich für eine CAR-T-Zell-Studie geeignet gewesen wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Anmerkungen sehe ich keine. Fragen, bitte! – Frau Krumbiegel, GKV-SV.

Frau Dr. Krumbiegel: Wir hätten als Erstes eine Frage an die Kliniker, und zwar würden wir gerne wissen, wie Sie das Auftreten von spezifischen neurotoxischen Syndromen bewerten, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Cilta-cel bei einigen Patienten aufgetreten sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Einsele.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Es gibt verschiedene Formen der Neurotoxizität nach diesen neuen Immuntherapien. Es gibt zum einen die sogenannten ICANS; das sind Neurotoxizitäten, die sozusagen in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit der Applikation der CAR-T-Zellen auftreten. Diese werden, wie man auch in allen CAR-T-Zell-Studien bei Myelomen gezeigt hat, sehr effizient durch eine Steroidbehandlung relativ rasch unter Kontrolle gebracht. Es gibt auch relativ wenige Patienten, die hier wirklich schwere Neurotoxizitäten im Sinne eines sogenannten ICANS entwickeln.

Darüber hinaus gibt es aber noch andere neurologische Nebenwirkungen, die zum Teil etwas verzögert auftreten können. Darunter sind periphere Neuropathien. Da gibt es vor allem Fazialisparesen, die bei den Patienten aufgetreten sind. In ganz seltenen Fällen gibt es parkinsonähnliche Syndrome, die zum Teil noch Monate nach Gabe der CAR-T-Zellen auftreten können. Man hat gelernt, dass diese etwas später auftretenden Neurotoxizitäten wahrscheinlich auch immunologisch vermittelt sind. Zumindest die peripheren Neuropathien und auch die Fazialisparesen hat man über Steroidbehandlungen sehr rasch und bei praktisch allen Patienten komplett zurückbilden können.

Etwas anders ist es bei den parkinsonähnlichen Symptomen. Da sieht man jetzt vor allem, dass dies wesentlich reduziert werden kann. Bei der initialen Studie waren es über 5 Prozent der Patienten, die dies entwickelt haben. Man hat aber inzwischen gelernt, dass, wenn man eine bessere Bridging-Therapie macht, das heißt also, den Patienten sozusagen in einer besseren Remission in die CAR-T-Zell-Therapie bringt, man dann diese späte Neurotoxizität weitgehend verhindern kann. Bei denjenigen Patienten, die bisher dieses parkinsonähnliche Syndrom entwickelt haben, gab es nur bei einem Teil der Patienten eine Rückbildung. Aber durch die effizientere Bridging-Therapie und auch eine bessere Kontrolle der frühen Neurotox hat man zum Beispiel in der jetzt zitierten Studie, der CARTITUDE-4-Studie, in deren Rahmen insgesamt 172 Patienten mit dem Cilta-cel-Produkt behandelt worden sind, nur bei einem einzigen Patienten eine relativ milde Form des Parkinson-Syndroms festgestellt. Das heißt, diese besseren Mitigation-Strategien – die besseren Strategien, um das zu verhindern –, waren jetzt offensichtlich sehr erfolgreich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt ergänzend Herr Goldschmidt.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Herr Einsele hat sehr klar dargestellt, dass wir gelernt haben. Mir ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass auch unsere Fachgesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Weiterbildungen anbietet und wir das Gelernte bei unserem Jahreskongress den Ärzten weitergeben, wofür durch die Vertreter, die heute hier anwesend sind, eine große Expertise vorliegt. Auch die internationalen Organisationen führen Fortbildungen durch, die nicht nur auf die Wirkung, sondern zum Beispiel auch auf die

Neurotoxizität gerichtet sind. Wie Herr Einsele ausgeführt hat, ist das ein Lernprozess, und wir versuchen, dies möglichst schnell einem großen Kreis von Hämatologen und Onkologen, die in die CAR-T-Zell-Therapie eingebunden sind, weiterzuvermitteln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Goldschmidt. – Jetzt hat Frau Professor Weisel das Wort.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ja, ergänzend noch, Frau Krumbiegel, was auch aus Patientensicht wichtig ist, wie Herr Einsele ausgeführt hat: Wir sehen insgesamt deutlich weniger Neurotoxizität als zum Beispiel bei CD19-gerichteten CAR-T-Zell-Produkten, und sehen zudem, dass sie in der überwiegenden Mehrzahl reversibel ist. Das unterscheidet die Neurotoxizität von der klassischen Myelom-Therapie, wo wir sehr, sehr viel irreversible Neuropathien sehen, zum Beispiel beim Bortezomib, beim Thalidomid, wo wir auch heute noch eine der schwerwiegendsten Nebenwirkungen haben, die wir unseren Patienten oft in der ersten Therapielinie noch zumuten müssen.

Ebenfalls noch einmal unterstreichen möchte ich, dass wir inzwischen Patienten sozusagen sehr schön in die CAR-T-Zell-Therapie bringen können, Patienten mit adaptierten, niedrigen Myelomlasten, die diese Nebenwirkungen nochmals sehr stark vermeiden. Da arbeiten wir auch sehr intensiv im Austausch miteinander. Insofern wird dies zum Glück für unsere Patienten sicherlich auf ganz wenige Einzelfälle zu reduzieren sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur noch kurz zusammenfassend genau das, was die Kollegen zu Frau Krumbiegel gesagt haben, auch wegen der Erfahrungen der letzten Jahre: Ich glaube, es ist fast fünf Jahre her, dass wir zuerst darüber diskutiert hatten. Damals war die Neurotoxizität initial eines der großen Themen.

Es gibt zwei große Fortschritte. Das Erste ist: Diese Art von CAR-T-Zellen bewirken nicht diese Art von Neurotoxizität, nicht wie die auf CD19 gerichteten Produkte, die wir bei ALL und DLBCL besprochen hatten, nicht die erste Generation. Und das Zweite ist das, was Herr Goldschmidt – äußerst wichtig – noch mal betont hat, nämlich die Lernkurve aller, die damit etwas zu tun haben, und dazu gehören auch die entsprechenden Hinweise in allen Leitlinien, damit umzugehen. Das ist glücklicherweise ein anderes Bild, als wir noch vor vier Jahren hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Krumbiegel, Frage beantwortet? – Weitere Nachfragen, andere Fragen?

Frau Dr. Krumbiegel: Nein, vielen Dank. Wir haben noch eine andere Frage, die ich aber gerne später stellen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann bitte Frau Müller, KBV.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Nachfrage, die sich aus der Diskussion eben ergeben hat. Wir haben von allen Experten gehört, die beteiligt waren, dass genau diejenigen Patienten, die sie heute einer CAR-T-Zell-Therapie zuführen, aufgrund der Einschluss- oder der Ausschlusskriterien eben damals in die LocoMMotion-Studie überführt wurden. Aus klinischer Sicht sehen Sie also eine sehr hohe Übereinstimmung.

Meine Frage geht jetzt an den pharmazeutischen Unternehmer. Herr Sindern hat relativ ausführlich auch zu Kritikpunkten der FB Med ausgeführt; ich bin jetzt immer noch bei der Eignung für die CAR-T-Zell-Therapie. Sie haben gesagt, dass sozusagen diese mangelnde Positivität, also sozusagen der Aspekt, ob diese Patienten wirklich auch für die Therapie in dieser Linie mit CAR-T-Zellen geeignet wären, aus Ihrer Sicht sehr wohl gegeben wäre.

Jetzt ist meine Frage: Wenn es die gleichen Patienten sind, die heute CAR-T-Zellen bekommen haben – das war auch etwas, was die FB Med kritisiert hat –, warum sind dann so viele

Patienten bei den PS-Matching-Verfahren entweder ausgeschlossen worden – das betrifft jetzt direkt das PS-Matching; da sind ungefähr nur die Hälfte der Patienten eingegangen, und das war ja ein Kritikpunkt – oder aber bei der Gewichtung, beim Adverse Treatment Probability Weighting, teilweise sehr, sehr gering gewichtet worden? Dabei sind natürlich die Patientenzahlen annähernd gleich oder gleich wie bei nicht-adjustierten Vergleichen; da werden die Patienten nicht ausgeschlossen, aber sie gehen de facto kaum in die Auswertung ein.

Darin liegt für mich eine gewisse Diskrepanz, und es ist für uns wichtig, dass man das aufgeklärt bekommt. Woran liegt das? Liegt das an den Confoundern, die hier eingegangen sind? Sind da vielleicht Confounder eingegangen, die wir gar nicht gebraucht hätten? Also, ich hätte nach dem, was die Fachgesellschaften ausführten, erwartet, dass ein geringerer Anteil hier bei der Adjustierung ausgeschlossen würde, und ich hätte das einfach gerne mal erläutert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schulat, bitte.

Frau Schulat (Janssen): Die Gesamtheit der CARTITUDE-Studien und der LocoMMotion – das hat Herr Sondern eingangs schon gesagt – bildet das gesamte Spektrum der Patienten im Anwendungsgebiet ab. Mit dem Propensity Score Matching nehmen wir jetzt eine Population in den Fokus, die, bezogen auf sämtliche Patientencharakteristika und insbesondere die eingeschlossenen Confounder, im Mittel der Gesamtpopulation liegt. In dieser Population besteht praktisch vollkommene Strukturgleichheit.

Wir sehen dann, dass die Ergebnisse zu den anderen Analysen und insbesondere der naiven Analyse konsistent sind, wodurch es jetzt hier keine große Rolle für die Interpretation der Ergebnisse spielt, dass ein Teil der Patienten aus der Analysepopulation dann für das Propensity Score Matching ausgeschlossen wurde. Also, die Konsistenz der Analysen bestätigt hier die Validität der Aussage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ja, so ganz habe ich es noch nicht verstanden. Nach dem, was ich jetzt verstanden habe, ist doch die Population in der LocoMMotion-Studie sozusagen größer gewesen – Sie haben jetzt gesagt, das lag in der Mitte – als die Population, die in die CARTITUDE-1 eingeschlossen wurde, also breiter, wollen wir mal sagen. Das entspricht jetzt nicht ganz dem, was ich von den Klinikern gehört habe, und ich finde auch nicht, dass die jetzt völlig übereinstimmen, nicht adjustiert. Also, die Hazard Ratios sind ja bei den adjustierten Vergleichen noch besser als bei nicht-adjustierten, mit Ausnahme vom PS-Matching, aber bei den gewichteten. Dagegen sind die oberen Konfidenzintervallgrenzen liegen – also, sind breiter; sie liegen dichter. – Ja, genau: Sie sind weniger breit als bei dem nicht-adjustierten Vergleich. Also, bei dem zugeschnittenen Vergleich sind sozusagen die Ergebnisse noch etwas besser. Ich hätte es eigentlich anders herum erwartet, ehrlich gesagt. Aber ja, gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schulat noch mal, bitte.

Frau Schulat (Janssen): Ich kann gerne nochmals kurz ausführen, wie diese Confounder-Adjustierung zustande kommt. Die Confounder wurden systematisch identifiziert – das sind die prognostischen Faktoren im Anwendungsgebiet –, und basierend darauf haben wir die Propensity Scores berechnet, über die dann das Matching und auch die Gewichtung vorgenommen wurden. Ziel dieser Adjustierung ist, diejenige Population zu generieren, in der die Strukturgleichheit maximiert ist.

Sie sprachen jetzt an, dass die Ergebnisse teilweise abweichen. Insbesondere im Effektschätzer sehen wir über alle Adjustierungsmethoden sehr, sehr konsistente Ergebnisse. Beim Propensity Score Matching haben wir eine Population generiert, in der praktisch vollkommene Strukturgleichheit besteht, und auch hier ist der Überlebenseffekt immer noch deutlich ausgeprägt und auch noch hochsignifikant. Deswegen gehen wir, wie gesagt, über die Konsistenz der Analysen davon aus, dass sich der Effekt in dieser Größenordnung bewegen muss und nicht durch eine Verzerrung erklärt werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Frage jetzt beantwortet?

Frau Dr. Müller: Nein, eigentlich nicht. Sie haben jetzt die Methodik erläutert, warum man das macht. Aber meine Frage ist damit eigentlich noch nicht beantwortet.

Meine Frage ist: Warum musste man, um es ganz salopp zu sagen, so viele rausschmeißen? Jetzt haben Sie die prognostischen Faktoren angesprochen; das ist ja der zweite Punkt. Es gibt Confounder dafür, ob man überhaupt eine CAR-T-Zell-Eignung hat, Allgemeinzustand usw. – das hat auch Professor Scheid in seiner Stellungnahme gesagt –, und es gibt prognostische Faktoren, die natürlich zu einer Verzerrung führen können.

Sie haben jetzt ausgeführt, dass Sie adjustiert haben, dies aber gar nicht viel bewirke. Da frage ich mich aber: Warum sind dann zum Beispiel beim PS-Matching nur die Hälfte der Patienten drin – also, ich habe es nach wie vor nicht wirklich verstanden –, wenn die Patienten, die heute CAR-T-Zellen erhalten würden, damals eben in diese nicht-interventionelle Studie mit eben den Einschlusskriterien eingeschlossen wurden? Also, das ist für mich sozusagen immer noch ein gewisser logischer Bruch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schulat, dritter Versuch.

Frau Schulat (Janssen): Die Tatsache, dass im Propensity Score Matching, wie Sie sagen, so viele Patienten ausgeschlossen wurden, liegt teilweise in der Natur dieser Methode. Es werden Patienten einander zugeordnet, deren Propensity Score Matching übereinstimmt, und insbesondere vor dem Hintergrund der Vielzahl der Confounder, die wir berücksichtigt haben, kommt es dann dazu, dass sich die Sample Size reduziert und wir in der Analyse eine geringere Population betrachten.

Das heißt aber in der Schlussfolgerung nicht, dass für die übrigen Patienten, die dann in der Propensity-Score-Matching-Analyse nicht berücksichtigt sind, keine Positivität in dem Sinne besteht, dass alle Patienten in beiden Behandlungsarmen für beide interessierende Therapien theoretisch geeignet wären. Ich denke, die Meinungsbildner haben sehr eindrucksvoll ausgeführt, dass das der Fall ist.

Wir gehen einfach deshalb über das Propensity Score Matching, weil das eine Methode ist, um sicherzugehen, dass wir eine Population betrachten, in der die Strukturgleichheit besteht. Wenn wir die Gesamtpopulation betrachten, in der die Gesamtheit aller Patienten eingeflossen ist, und wir ein übertragbares Ergebnis sehen, dann ist das für uns die Bestätigung, dass wir hier keine Problematik in der Methode haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Nach dem, was Sie jetzt ausgeführt haben, würde ich beinahe sagen, dass man möglicherweise, da die Positivität bei den Ausgeschlossenen auch gegeben gewesen wäre, zu viele Confounder ins Modell gegeben hat, wenn das dazu geführt hat, dass 50 Prozent ausgeschlossen werden, obwohl sie eigentlich vergleichbar wären. Ein bisschen läuft es jetzt darauf hinaus. Also, das ist einfach für mich immer noch ein Fragezeichen.

Professor Scheid hat gesagt, der wirklich relevante Faktor wäre der ECOG, und alle anderen wären deutlich nachgeordnet, wie Vorerkrankungen usw. In der Stellungnahme hat er dazu explizit Stellung genommen. Er hat eigentlich gesagt, der ECOG-Status ist der einzige, der relevant ist, zumindest bei der Eignung für die CAR-T-Zellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Goldschmidt hat sich dazu noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Ich bin kein Statistiker und kann das nicht aus dieser Sicht kommentieren. Aber ein Punkt ist: Wenn man sich die Vergleichskohorten anguckt, so hat keine Therapie mehr als 20 Prozent oder 25 Prozent erreicht. Also, das ist ein ganz buntes Bild der Rezidivtherapie, die von Arzt zu Arzt unterschiedlich ist. Ich glaube, schon dadurch, dass einfach so viele Therapien angegeben werden, ist eine gewisse Verzerrung möglich.

Deshalb könnte man vielleicht auch erklären, wie viele Patienten ausgeschlossen worden sind. Also mein Punkt ist, noch mal: Solch eine Kohorte ist sehr heterogen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Zaulig von der DKG hat jetzt eine Nachfrage dazu.

Frau Zaulig: Wir haben uns auch gefragt, warum so viele Patienten – über 50 Prozent – aus der Analyse herausfallen. Hier stelle ich die Frage an den pU, ob er denn zu den Patientencharakteristika derjenigen Patienten, die herausgefallen sind, noch Daten hat, die er nachreichen kann, oder Daten zu Patienten, die eben nicht gepasst haben, die nicht mit eingehen.

Frau Schulat (Janssen): Das können wir gerne nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann haben wir das. – Jetzt Herr Bilek.

Herr Bilek: Meine Frage richtet sich eigentlich an den pU. Sie haben eine Vielzahl von Analysen eingereicht, wie Sie auch eben schon erwähnt haben. Dabei haben Sie auch viele fortgeschrittene Analysemethoden verwendet. Für uns wäre es, um das alles nachvollziehen zu können, sehr relevant, dass Sie zum Beispiel Plots zu den Regressionsmodellen, zu den Annahmen und Ähnlichem einreichen, damit wir zum Beispiel für die späteren Analysemodelle eine Misspezifikation oder anderes ausschließen können. Meine Frage ist eigentlich, warum Sie das alles so aufbereitet haben, zum Beispiel mit den Dokumenten der Zusatzanalysen, und uns nicht zum Beispiel SAS-Outputs zur Verfügung gestellt haben.

Anschließend hätte ich noch eine auf den Fragen der Gremienmitglieder aufbauende Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schulat.

Frau Schulat (Janssen): Ob wir die Plots nachreichen können, müssen wir prüfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Frau Schulat (Janssen): Der SAS-Output lag dem Dossier im Modul 5 bei.

(Herr Bilek: Aber nur der Code und nicht die normalen Outputs!)

– Mit dem Dossier haben wir den vollständigen Output der statistischen Analysesoftware eingereicht. Also, zusätzlich zu den Tabellen, die im Modul 4 des Dossiers dargestellt sind, liegt der vollständige Output auch vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bilek.

Herr Bilek: Dürfte ich dazu eine Nachfrage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Herr Bilek: Sie haben zum Beispiel auch mit extremer Gewichtung oder Ähnlichem gearbeitet. Könnten Sie uns da beispielsweise nachreichen, welche Gewichte verwendet worden sind und Ähnliches? Zum Beispiel wäre uns auch sehr wichtig, zu wissen, wie die Konfidenzintervalle berechnet worden sind, und Ähnliches; denn wir arbeiten mit hohen Gewichten, sodass die Effektschätzer ihre Eigenschaften verlieren, ebenso die Konfidenzintervalle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schulat.

Frau Schulat (Janssen): Können Sie vielleicht noch genauer ausführen, welche Informationen zu den Konfidenzintervallen Sie benötigen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bilek.

Herr Bilek: Also, wenn wir so konkret werden wollen: zum Beispiel, welche Methoden zur Varianzberechnung oder zu Ähnlichem verwendet worden sind.

Frau Schulat (Janssen): Okay, ja; das prüfen wir ebenfalls.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bilek, haben Sie weitere Fragen?

Herr Bilek: Ja, zum Beispiel hätte ich noch eine Frage zur CARTITUDE-4, und zwar wüsste ich gerne den Hintergrund, wie Sie dabei praktisch vorgegangen sind, wie Sie die Patienten dann in den indirekten Vergleich eingeschlossen haben.

Frau Jakobs (Janssen): Bei der CARTITUDE-4 handelt es sich um eine RCT. Das heißt, hier ist die Strukturgleichheit der betrachteten Patientenpopulationen bereits per Design gegeben. Durch das Zusammenführen dieser Daten mit den Daten der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion konnten wir eben die Vergleichbarkeit der betrachteten Patientenpopulationen noch einmal erhöhen und auch die Ergebnissicherheit der Gesamtaussage steigern.

Zusätzlich haben wir aber auch noch die Einzelauswertung in dieser Subpopulation sowie Einzelauswertungen zum Vergleich der CARTITUDE-1 und der LocoMMotion vorgelegt. Dabei zeigen sich auch über alle Gewichtungsmethoden hinweg deutliche und konsistente Überlebenswirkungen mit einem präzisen Hazard Ratio von 0,4. Darüber hinaus sieht man auch, dass die für einen aussagekräftigen nicht-randomisierten Vergleich wichtige Konsistenzbedingung zwischen direkter und indirekter Evidenz erfüllt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bilek.

Herr Bilek: Ich habe dazu noch eine Nachfrage, weil mich extrem verwundert, dass dann so viele Leute aus der Ausgangspopulation beim Propensity Score Matching ausgeschlossen werden, vor allem, wenn man 21 Confounder berücksichtigt. Können Sie sich das irgendwie erklären oder hätten Sie Outputs, wie man die Population beschreiben kann, die in den Modellen drin bleibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schulat.

Frau Schulat (Janssen): Wie eben schon gesagt, können wir gerne die Patientencharakteristika der im Propensity Score Matching berücksichtigten und nicht berücksichtigten Patienten nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, dazu?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja. – Es wäre sehr wertvoll, wenn Sie solch einen Vergleich machen könnten, sodass wir abschätzen können, inwieweit es ähnliche oder doch sehr unterschiedliche Patienten sind, verschiedene Teilpopulationen, was man vielleicht aus diesen Charakteristika vergleichend herauslesen könnte. Augenblicklich haben wir diese Informationen leider nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Bilek, weitere Fragen?

Herr Bilek: Nein, das war es; danke schön. – Danke auch für die Antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Pitura. – Bitte schön.

Frau Pitura: Ich habe eine Frage zur CARTITUDE-4; Herr Bilek kam gerade schon darauf zu sprechen. Sie haben die Ergebnisse der CARTITUDE 4, der RCT, beim indirekten Vergleich berücksichtigt und dazu mit Ihrer Stellungnahme neue Analysen eingereicht. Jetzt ist bei der Prüfung aufgefallen, dass einige Angaben fehlen. Deswegen frage ich, ob Sie den Studienbericht und das Studienprotokoll nachreichen könnten. Sie sind in dem Eingangsstatement schon darauf eingegangen. Wäre es möglich, das im Nachgang der Anhörung noch vorzulegen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Jakobs.

Frau Jakobs (Janssen): Ja, die Dokumente können wir Ihnen auf jeden Fall noch zur Verfügung stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar, danke. – Frau Pitura, Frage beantwortet?

Frau Pitura: Ja, vielen Dank. – Ich hätte dann noch eine Frage zur CARTITUDE-4: Wann wird der zweite Datenschnitt, also wann werden aktuellere Daten der CARTITUDE-4 erwartet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau. – Frau Jakobs.

Frau Jakobs (Janssen): Mit der Zulassung der Indikationserweiterung aufgrund der CARTITUDE-4, die Ende Mai bei der EMA eingereicht wurde, rechnen wir im ersten Quartal des nächsten Jahres, also 2024. Der Datenschnitt ist natürlich Event-getrieben. Deswegen kann ich Ihnen noch nicht sagen, zu welchem konkreten Datum wir hier neue Daten erwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Pitura, okay?

Frau Pitura: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Frage zu dem Plateau, das sich bisher nicht abzeichnet. Das ist ein kleiner Wermutstropfen angesichts dieser eigentlich sehr interessanten Therapieoption und der interessanten Daten. Aber es lässt sich nicht erkennen, dass sich da ein Plateau abzeichnet, weder beim PFS noch beim Overall Survival, anders als bei den Lymphomen. Da würde mich die Einschätzung der Kliniker interessieren: Wie werten Sie das, wie ordnen Sie das ein? Tut sich da noch etwas, oder könnte es sein, dass es doch mehr einen Stellenwert in den früheren Therapielinien hat? Das wurde ja gerade auch schon angedeutet. Sind wir also vielleicht einfach ein bisschen zu spät dran?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ich möchte zuerst noch einmal darauf zurückkommen, was Professor Einsele vorhin gesagt hat. Wir haben jetzt erst – im Patientensinne – das sehr gute mediane progressionsfreie Überleben der CARTITUDE-1-Studie, das mit weit über 30 Monaten mehrfach über all das hinausgeht, was wir erwarten, nämlich in einer Situation, in der wir mit einem PFS von 4 Monaten rechnen und es auf 35 Monate gestiegen ist. Das ist mehr als ein Meilenstein.

Das Myelom an sich ist eine biologisch extrem heterogene Erkrankung. Wir haben das ganze Spektrum von eher indolenten bis hin zu höchst aggressiven Verläufen. Eine solche biologische Diversität hat man beim Lymphom nicht. Das ist eine biologisch ganz andere Erkrankung. Deswegen wird es auch viel schwieriger sein, solch eine PFS-Gerade, ein PFS-Plateau beim Myelom zu erreichen, gerade dann, wenn man „All-Comer“-Studien macht, und das müssen wir im Moment machen, weil wir auch noch die Generierung von Wissen brauchen.

Noch einmal: Wenn dann solch eine Kurve wie bei CARTITUDE-4 herauskommt, Hazard Ratio 0,26, dann zuckt man wirklich. Also, das ist ein sensationeller Moment. Wenn man so etwas zum ersten Mal sieht, wenn man einen Myelom-Patienten behandelt, dann weiß man: Das ist der richtige Weg.

Wir machen die First-Line-Studien; auch wir nehmen hieran teil. Wir haben gestartet bei den älteren Patienten mit der CARTITUDE-5-Studie. Da wird sich herausstellen können, wie die einzelnen Risikogruppen von der Therapie profitieren. Es wird andere Studien wie CARTITUDE-6 geben, die eine Erhaltungstherapie nach CAR-T-Zell-Therapie haben. Da werden wir diese Fragen beantworten. Natürlich muss es das Ziel sein, das so zu optimieren, dass wir das Plateau erreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hat sich Herr Goldschmidt gemeldet.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Frau Holtkamp, dass es kein Plateau ist, überrascht mich nicht. Wir haben in dieser Kohorte weitgehend Patienten, die eine Resistenz auf die gut etablierten Medikamente haben. Wie Frau Weisel ausgeführt hat, beeinträchtigen solche Resistenzen natürlich das Outcome.

Wenn ich könnte, wie ich wollte, würde ich diese Therapie in der Primärtherapie einsetzen. Dazu laufen ja Studien, die noch nicht ausgelesen sind. Aber vielleicht das Gute: Wenn wir heute einen Standardrisiko-Myelom-Patienten haben und mit Daratumumab, mit einem Proteasom-Inhibitor, einer immunmodulierenden Substanz und gegenwärtig auch noch mit

Transplantation behandeln, dann ist das Overall-Survival 80 Prozent nach zehn Jahren. Ich denke, das ist ein Wort, wohin es geht.

Wir müssen natürlich auf die Studie warten. Das ist jetzt eine Art Spekulation von mir. Aber ich bin überzeugt, dass diese Therapien in die Frontline-Therapie kommen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Einsele.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Meines Erachtens ist die Frage von Frau Holtkamp sehr wichtig. Auf der einen Seite muss man irgendwo auch mit der Erwartungshaltung der Patienten umgehen. Auf der anderen Seite muss man klar sagen: Beim Myelom hatten die Patienten in der CARTITUDE-1-Studie im Durchschnitt sechs Linien Vortherapie. Es gibt keine hämatologische Erkrankung, bei der man in der sechsten Linie noch eine Heilung durch irgendein Therapieverfahren erwarten darf. Ich glaube, das jetzt berichtete PFS von 34,9 Monaten für die Patienten, die die CAR-T-Zellen in der durchschnittlich siebten Therapielinie bekommen haben, ist wirklich ein sehr beeindruckendes Ergebnis.

Ich sehe es aber absolut so wie von den Vorrednern und auch von Frau Holtkamp angesprochen: Wir werden die CAR-T-Zellen früher einsetzen müssen. Die T-Zellen sind zum früheren Zeitpunkt fitter, sie sind weniger stark mit den Therapien vorbehandelt. Man wird in früheren Therapielinien weniger resistente Tumorzellklone finden.

Wenn man sich die Daten aus der CARTITUDE-4-Studie anschaut, dann ist es schon so, dass wir bei denen, die tatsächlich CAR-T-Zellen bekommen haben, nach einem Jahr 90 Prozent der Patienten noch progressionsfrei haben. Wenn man zudem noch zwischen zweiter und dritter Linie und nach erster Linie unterscheidet, dann scheint sich noch mal ein Vorteil zur früheren Applikation herauszustellen. Es gibt durchaus einige Spezialisten, die eigentlich erwarten, dass man tatsächlich in der CARTITUDE-4-Studie für bestimmte Subgruppen der Patienten das Plateau finden wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Krumbiegel, GKV-SV.

Frau Dr. Krumbiegel: Wir haben noch eine Frage. Uns interessiert, ob der Bedarf an Cilta-cel sichergestellt ist, vor allem im Hinblick auf die Probleme der Sicherstellung eines Produktes, das diesen hohen Qualitätsanforderungen entspricht. – Die Frage geht sowohl an den pU als auch gern an die Kliniker, an jeden, der sich dazu äußern kann und möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe Zurückhaltung. – Herr Blees.

Herr Dr. Blees (Janssen): Wir sind dabei oder die Firma ist dabei, hohe Investitionen zu tätigen, um den Supply, der, wie von den Experten auch gerade schon erwähnt, aktuell noch begrenzt ist, zukünftig deutlich zu steigern, um noch viel mehr Patienten den Zugang zu dieser Therapie zu ermöglichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Krumbiegel, Frage beantwortet?

Frau Krumbiegel: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, keine weiteren Fragen mehr. – Dann Herr Sindern. Ich nehme an, Sie machen das; also, ich wollte Sie jetzt nicht zwingen. Wir haben ja hier schon Übung miteinander.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Genau. – Ich fasse gerne ganz schnell zusammen: Wir hatten heute insbesondere zwei große Themen. Das erste Thema in der ersten halben Stunde war die LocoMMotion-Studie als Vergleich. Ich glaube, man kann sagen: Es ist eine klinische Studie, die eine hohe Datenqualität hat und für den Vergleich geeignet ist. Das ist meines Erachtens

deutlich geworden. Der Vergleich, der sich aus dieser parallel mit der CARTITUDE-Studie durchgeführten Analyse ergibt, ist auch heute noch relevant für die Nutzenbewertung.

Ich möchte zwischendurch noch einmal für das Protokoll festhalten, dass wir Nachreichungen übermitteln werden. Das betrifft die Studiendokumente der CARTITUDE-4, das betrifft die Patientencharakteristika für die gematchten und die nicht gematchten Populationen sowie Methoden zur Varianzberechnung.

Wir hatten im zweiten Teil einige methodische Fragen, die wohl hier sehr relevant sind. Mit dem Propensity Score Matching werden methodenbedingt Paare gebildet, und dabei fallen auch Patienten weg. Wichtig ist hier: Die Strukturgleichheit in diesem Vergleich ist so hoch, dass sich aus dem Propensity Score Matching eine sehr valide Analyse ergibt.

Sie können sich auch parallel die anderen Vergleiche anschauen, und egal, welchen davon man nimmt, kommt man immer zu sehr vergleichbaren Ergebnissen. Ich denke, auch wenn man die Patientencharakteristika, die wir Ihnen schicken werden, danebenlegt, wird man sehen, dass die Populationen sehr gut vergleichbar sind.

Dass Cilta-cel beeindruckende Therapieergebnisse zeigt, ist auch an verschiedenen Endpunkten deutlich geworden. So wurde das PFS erwähnt, das bislang nie dagewesene Werte zeigt. Wir haben beim Überleben – das können wir festhalten – nach zweieinhalb Jahren Nachbeobachtungszeit etwa 70 Prozent der Patienten, die immer noch am Leben sind. Das Hazard-Ratio von 0,3 bis etwa 0,4 bestätigt den Vorteil. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sindern, für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank insbesondere an die Kliniker dafür, dass sie unsere Fragen beantwortet haben, herzlichen Dank auch an alle, die Fragen gestellt haben.

Dann können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das, was heute hier diskutiert worden ist, selbstverständlich zu wägen haben. Denjenigen, die uns jetzt verlassen, wünsche ich noch einen schönen Resttag. Danke schön und bis zum nächsten Mal!

Schluss der Anhörung: 11:07 Uhr