

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Ciltacabtagen autoleucel (Neues Anwendungsgebiet /
Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung
der 30 Millionen Euro-Grenze: Multiples Myelom, nach
mind. 1 Vortherapie, refraktär gegenüber Lenalidomid)

Vom 15. Mai 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ciltacabtagen autoleucel (Carvykti) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	13
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	24
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	26
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	27
2.4	Therapiekosten	28
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	47
3.	Bürokratiekostenermittlung	50
4.	Verfahrensablauf	50

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Absatz 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. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung 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

Ciltacabtagen autoleucel zur Behandlung des rezidierten /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. Ciltacabtagen autoleucel (Carvykti) wurde am 15. Februar 2023 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

In seiner Sitzung am 17. August 2023 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel im Anwendungsgebiet „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“ gemäß § 35a SGB V beschlossen. Der Beschluss wurde auf den 1. Juli 2026 befristet, um eine erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf unter Einbezug aussagekräftiger Ergebnisse aus der Studie CARTITUDE-4 zu allen patientenrelevanten Endpunkten vorzunehmen.

Am 19. April 2024 hat Ciltacabtagen autoleucel die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird. Ciltacabtagen autoleucel (Carvykti) ist seitdem zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind.

Der pharmazeutische Unternehmer hat aus Anlass der Zulassung des neuen Anwendungsgebietes am 1. Juni 2024 fristgerecht das Dossier nach Maßgabe des § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V zur Nutzenbewertung eines Orphan Drugs beim G-BA eingereicht. Das Dossier enthielt neben Angaben über das neue Anwendungsgebiet auch Angaben zum bereits nutzenbewerteten Anwendungsgebiet, welches der Befristung unterlag.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 Verfahrensordnung (VerfO) zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Mit Schreiben vom 13. Juni 2024 teilte der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA mit, dass das Arzneimittel Carvykti im ersten Quartal 2024 die Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro überschritten habe.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 21. Juni 2024 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. Dezember 2024 aufgefordert. Aufgrund der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Schreiben vom 13. Juni 2024, geht der G-BA davon aus, dass die Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze spätestens innerhalb des Zeitraums von April 2023 bis einschließlich März 2024 erfolgte.

Mit Beschluss vom 18. Juli 2024 wurde das Orphan-Drug-Verfahren, welches aus Anlass der Zulassung des neuen Anwendungsgebietes nach Maßgabe des § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V begonnen wurde, zeitlich befristet ausgesetzt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 27. November 2024 das Dossier aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze fristgerecht beim G-BA zu folgendem Anwendungsgebiet eingereicht:

„Carvykti ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben,

darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind“.

Das vorliegende Verfahren aus Anlass der Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze bezieht sich somit auf das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet von Carvykti, weshalb mit dem vorliegenden Beschluss über die Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel der Erstbeschluss vom 17. August 2023 aufgehoben wird und somit auch die Befristung der Geltungsdauer des Erstbeschlusses gegenstandslos wird.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. März 2025 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 seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ciltacabtagen autoleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im 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.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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 eine Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.05.2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- a) Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens eine vorhergehende Therapie erhalten haben, während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und refraktär gegenüber Lenalidomid sind; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ciltacabtagen autoleucel:

Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason,
- Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason,
- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd),
- Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason,
- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mindestens zwei Vortherapien),
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mindestens zwei Vortherapien),
- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVD, nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind),
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben),
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason,
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben),
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben),
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben),
- Daratumumab Monotherapie (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben),
- Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben),

- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vorthapien erhalten haben),
 - Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (nur für Personen nach einer Vorthapie, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind; nach Erreichen einer Remission)
- und
- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation² (nur für Personen nach einer Vorthapie, die für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind; nach Erreichen einer Remission)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

² Es gelten die Regelungen des G-BA gemäß § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser (Mindestmengenregelungen, Mm-R).

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nicht-medikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im Anwendungsgebiet des rezidierten / refraktären multiplen Myeloms sind folgende Wirkstoffe zugelassen:

Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Ciltacabtagen autoleucel, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Elranatamab, Idecabtagen vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Lenalidomid, Melphalan, Melphalanflufenamid, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Selinexor, Teclistamab, Talquetamab und Vincristin

Die Zulassungen sind teilweise an (spezifische) Kombinationspartner sowie an die Art der vorangegangenen Therapie gebunden.

- zu 2. Im Anwendungsgebiet des rezidierten/refraktären multiplen Myeloms kommen grundsätzlich die autologe und die allogene Stammzelltransplantation als nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Elranatamab – Beschluss vom 4. Juli 2024
- Talquetamab – Beschluss von 7. März 2024
- Teclistamab – Beschluss vom 15. Februar 2024
- Ciltacabtagen autoleucel – Beschluss vom 17. August 2023
- Selinexor – Beschluss vom 16. März 2023
- Melphalanflufenamid – Beschluss vom 16. März 2023
- Idecabtagen vicleucel – Beschluss vom 16. Juni 2022 und 19. September 2024, geändert durch den Beschluss vom 19. Dezember 2024
- Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021
- Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018, 3. Februar 2022 und 15. September 2022
- Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und vom 16. Dezember 2021
- Isatuximab – Beschlüsse vom 4. November 2021
- Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2022

- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
- Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und vom 5. Dezember 2019

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.

Unter den unter Ziffer 1) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend in der Herleitung benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Die nationalen und internationalen Leitlinien als auch die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften verweisen grundsätzlich auf eine individualisierte Therapie, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie die Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen. Insbesondere unter den stark vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Vortherapien ist zudem auch der Allgemeinzustand für die Auswahl der patientenindividuell am besten geeigneten Therapieoption relevant.

Die Therapieentscheidung der individualisierten Therapie wird daher insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Eignung für eine Stammzelltransplantation getroffen.

Ein Kriterium der individualisierten Therapie stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie dar. Bei einer Progression der Erkrankung unter der jeweiligen vorherigen Therapie bzw. einer Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen vorherigen Therapie von weniger als 12 Monaten kommt diese gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im weiteren Behandlungsverlauf nicht erneut in Betracht. Entsprechend kann für rezidierte Patientinnen und Patienten, bei denen mit einer bestimmten vorherigen Therapie ein Ansprechen in Form einer kompletten Remission (CR), eines sehr guten partiellen Ansprechens (VGPR) und eines partiellen Ansprechens (PR) von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Therapie erzielt werden konnte, diese Therapie unter Verwendung der konkreten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen im weiteren Behandlungsverlauf erneut eine geeignete Behandlungsoption darstellen.

Die Therapieempfehlungen der S3-Leitlinie differenzieren zwischen der Therapiesituation des ersten bis dritten Rezidivs und ab dem vierten Rezidiv. Dies wird mit dem heterogenen Patientenkollektiv in den fortgeschrittenen Therapielinien begründet, für welche die in den früheren Therapielinien eingesetzten Substanzen zunehmend nicht mehr in Betracht kommen und damit einhergehend eine verschlechterte Prognose vorliegt.

Zu Patientinnen und Patienten mit ein bis drei Vortherapien

Bezüglich der rezidierten / refraktären Erkrankungssituation nach ein bis drei Vortherapien geht aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten eine Triplett-Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasom-inhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll. Weiter wird in der Leitlinie zur Therapie des 1. bis 3. Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden können. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass zwar Triplett-Therapien im Vergleich zu Dublett-Therapien einen therapeutischen Nutzen aufweisen, dem jedoch eine erhöhte Therapietoxizität gegenübersteht, sodass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind.

Zu zugelassenen Triplett-Therapien in der individualisierten Therapie

Den Ausführungen in der S3-Leitlinie entsprechend kommen alle zugelassenen Triplett-Therapien mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid in Betracht. Demnach werden die Triplett-Therapien Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason, Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason, Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, sowie Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason in die individualisierte Therapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgenommen.

Die Therapieoption „Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PvD) (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)“ ist auf Patientinnen und Patienten mit einer konkreten Refraktärität auf die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eingeschränkt.

Die Eignung der Patientinnen und Patienten für den Einsatz von PvD im Rahmen der individualisierten Therapie ist basierend auf der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien entsprechend der angegebenen Einschränkungen darzulegen.

Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben. Die Einschränkung auf Erwachsene, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben, erfolgt aus folgenden Gründen:

Mit dem Beschluss vom 17. März 2016 wurde im Orphan-Nutzenbewertungsverfahren für Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt. Hintergrund sind die Ergebnisse der Zulassungsstudie PANORAMA-1, die keinen Unterschied im Gesamtüberleben im Vergleich zu Bortezomib und Dexamethason, aber eine Zunahme an relevanten Nebenwirkungen zeigen. Aus den Ausführungen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung zu Panobinostat ging entsprechend hervor, dass diese verstärkten Nebenwirkungen als bedeutsam einzuschätzen und nur teilweise therapeutisch beeinflussbar sind.³

³ Nutzenbewertungsverfahren des G-BA zum Wirkstoff Panobinostat, Beschluss vom 17. März 2016

Hinsichtlich des Stellenwerts von Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason geht aus Metaanalysen, die aus der systematischen Evidenzrecherche vorliegen, ein höherer Stellenwert der anderen Triplett-Therapien bei Patientinnen und Patienten in früheren Therapielinien hervor.⁴

Dublett-Therapie in der individualisierten Therapie

Neben den Triplett-Therapien wird auch die Zweifachkombination aus Carfilzomib und Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der individualisierten Therapie bestimmt. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018 in der Nutzenbewertung für Erwachsene nach mindestens einer Vortherapie ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt.

Stammzelltransplantation

Bei Ciltacabtagen autoleucel handelt es sich um den Therapieansatz einer CAR-T-Zelltherapie, sodass davon auszugehen ist, dass die Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie zum Zeitpunkt der Therapie mit Ciltacabtagen autoleucel auch für eine Stammzelltransplantation geeignet sein können. Für Patientinnen und Patienten nach mindestens zwei Vortherapien stellt die Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation nur für einen sehr geringen Anteil eine infrage kommende Behandlungsoption dar. Daher wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass eine Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten, die zuvor mindestens zwei vorherige Therapielinien erhalten haben, zum Zeitpunkt der Therapie mit Ciltacabtagen autoleucel in der Regel nicht infrage kommt.

Für Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie stellt die Stammzelltransplantation weiterhin eine relevante Behandlungsoption dar. Die autologe Stammzelltransplantation sollte allen transplantationsfähigen Patientinnen und Patienten angeboten werden, bei denen keine Transplantation im Rahmen der Erstlinientherapie durchgeführt wurde. Zudem kann eine autologe Re-Transplantation erfolgen, wenn das progressionsfreie Überleben nach erster Transplantation in der Regel mindestens 18 Monate andauerte.

Die allogene Stammzelltransplantation stellt eine Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit primärer Refraktärität sowie einem frühem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation dar.

Aus den vorliegenden Leitlinien ergeben sich keine konkreten Empfehlungen zu einer regelhaft eingesetzten Erhaltungstherapie nach einer autologen Stammzelltransplantation jenseits der Erstlinientherapie. Zudem ist Lenalidomid als Erhaltungstherapie nur für Erwachsene mit neu diagnostizierter Erkrankung nach einer autologen Stammzelltransplantation zugelassen und die vorliegende Patientenpopulation ist gegenüber Lenalidomid refraktär. Daher wird eine Erhaltungstherapie im Anschluss an die autologe Stammzelltransplantation nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

⁴ Noori et al. Safety and efficacy of Elotuzumab combination therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Anticancer Ther 2023;23(3):327-338.

Zu Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Vortherapien

Für Patientinnen und Patienten nach mindestens vier Vortherapien kommen laut S3-Leitlinie sämtliche für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach drei Vortherapien geeigneten Therapieoptionen in Betracht.

Für Patientinnen und Patienten nach mindestens vier Vortherapien wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass diese Patientengruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt wird. Eine Best-Supportive-Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Zu zugelassenen Triplett-Therapien in der individualisierten Therapie

Auch für Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Vortherapien sollte entsprechend der S3-Leitlinie zunächst geprüft werden, ob eine Triplett-Therapie nach Stand der Vortherapien sinnvoll und möglich ist. Es kommen damit alle zugelassenen Triplett-Therapien, die bereits unter den zugelassenen Triplett-Therapien für Patientinnen und Patienten mit ein bis drei Vortherapien im Rahmen der individualisierten Therapie benannt wurden, auch für die Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Vortherapien infrage (siehe oben).

Weitere zugelassene Therapieoptionen in der individualisierten Therapie

Darüber hinaus wird von der S3-Leitlinie für Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Vortherapien auch auf Dublett-Therapien, klassische Zytostatika, bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien verwiesen.

Neben den Triplett-Therapien wird auch die Zweifachkombination aus Carfilzomib und Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der individualisierten Therapie bestimmt.

Für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, kommen auch die Zweifachkombinationen Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin und Bortezomib in Kombination mit Dexamethason in Betracht.

Für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind, stellen darüber hinaus auch Daratumumab, Cyclophosphamid sowie Melphalan, jeweils als Monotherapie, sowie Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason und Melphalan in Kombination mit Prednison oder Prednisolon geeignete Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie dar.

Die Nicht-Eignung für eine Triplett- bzw. Dublett-Therapie sollte anhand von Refraktäritäten und Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet werden.

Zu den zugelassenen Wirkstoffen, die nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der individualisierten Therapie bestimmt wurden:

Zu zugelassenen Wirkstoffen, die bei der vorliegenden Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der individualisierten Therapie bestimmt worden sind:

Die CAR-T-Zelltherapie Idecabtagen vicleucel ist für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach mindestens zwei Vortherapien zugelassen.

Mit Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung nach §35 a SGB V wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel nicht belegt ist.

Der Wirkstoff Selinexor ist für die Therapiesituation nach mindestens einer Vortherapie in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zugelassen. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Melphalanflufenamid ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei Vortherapien. Für Melphalanflufenamid hat der G-BA mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Teclistamab ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei vorherigen Therapien. Mit Beschluss vom 15. Februar 2024 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Teclistamab nicht belegt ist, da keine Daten vorliegen, die die Bewertung eines Zusatznutzens ermöglichen.

Talquetamab ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen nach mindestens drei Vortherapien. Im Rahmen einer Nutzenbewertung für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wurde mit Beschluss des G-BA vom 7. März 2024 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Talquetamab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Der Wirkstoff Elranatamab ist für die Therapiesituation nach mindestens drei Vortherapien zugelassen. Für diese Monotherapie wurde mit Beschluss vom 4. Juli 2024 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Für die Wirkstoffkombination Selinexor in Kombination mit Dexamethason wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Eine Monotherapie mit Bortezomib wird aufgrund der bezüglich des Gesamtüberlebens nachgewiesenen Unterlegenheit in relevanten Leitlinien nicht mehr als Therapieoption empfohlen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Der Einsatz von älteren Chemotherapeutika, wie z.B. Doxorubicin-Monotherapie hat laut S3 Leitlinie eine nachgeordnete Bedeutung und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Insgesamt wird somit für Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, refraktär gegenüber Lenalidomid sind und eine Vorbehandlung mit einem Immunmodulator und einem Proteasom-Inhibitor erhalten haben, als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Auswahl der obenstehend genannten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen und unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht.

Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ciltacabtagen autoleucel wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens eine vorhergehende Therapie erhalten haben, während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und refraktär gegenüber Lenalidomid sind; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor

a1) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die ein bis drei vorhergehende Therapien erhalten haben, während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und refraktär gegenüber Lenalidomid sind; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

a2) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens vier vorhergehende Therapien erhalten haben, während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und refraktär gegenüber Lenalidomid sind; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind, legte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der pivotalen Phase III-Studie CARTITUDE-4 vor.

Die laufende Studie CARTITUDE-4 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Ciltacabtagen autoleucel gegenüber PVd bzw. DPd bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die ein bis drei Vortherapien, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und gegenüber Lenalidomid refraktär sind. Darüber hinaus hatten die Patientinnen und Patienten eine Krankheitsprogression während oder innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Therapie. Patientinnen und Patienten mit mehr als drei Vortherapien wurden nicht eingeschlossen.

Im Interventionsarm der Studie CARTITUDE-4 erhielten alle Patientinnen und Patienten nach der Leukapherese mindestens einen Zyklus einer Brückentherapie (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 81 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) und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Ciltacabtagen autoleucel (N = 208) oder einer Vergleichstherapie unter Auswahl von DPd oder PVD (DPd n = 183 bzw. PVD n = 28; insgesamt N = 211) randomisiert. Stratifiziert wurde nach der Therapiewahl (DPd vs. PVD), nach International-Staging-System(ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und nach Anzahl vorangegangener Myelomtherapien (1 vs. 2 oder 3). Es wurden Auswertungen des vierten, präspezifizierten Datenschnittes vom 1. Mai 2024 vorgelegt, welcher die finale präspezifizierte Analyse für das PFS und die präspezifizierte zweite Interimsanalyse für das Gesamtüberleben nach 250 PFS-Ereignissen darstellt. Das mittlere Alter betrug in beiden Studienarmen 60 Jahre.

Der pharmazeutische Unternehmer reichte im Stellungnahmeverfahren Sensitivitätsanalysen zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen und zu patientenberichteten Endpunkten (PROs) der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ein.

Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren einen indirekten Vergleich der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion vor, in dem die Patientenpopulation u.a. zugeschnitten war auf mindestens vier Vortherapien und Lenalidomid-Refraktärität. In der mündlichen Anhörung äußerte der pharmazeutische Unternehmer, dass diese Auswertungen als ergänzende Sensitivitätsanalysen zu betrachten seien, für das gesamte Anwendungsgebiet sei jedoch Studie CARTITUDE-4 für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Aus diesem Grund wird der indirekte Vergleich der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die für den Vergleichsarm der Studie zur Auswahl gestellten zwei Therapieoptionen (PVD bzw. DPd) sind von der als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten individualisierten Therapie umfasst und stellen relevante Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Im Stellungnahmeverfahren wurde von den klinischen Sachverständigen zudem betont, dass aufgrund der beiden Optionen eine individualisierte Therapieentscheidung abhängig vom Risiko oder Vorliegen der wesentlichen Komorbidität (Polyneuropathie) möglich ist. Die Rationale für den Einsatz von DPd und PVD in der Studie sei der hohe Anteil an Lenalidomid-refraktären Patientinnen und Patienten in deren Zulassungsstudien gewesen, analog zur Bedingung der Lenalidomid-Refraktärität im Anwendungsgebiet von Ciltacabtagen autoleucel.

Es wird davon ausgegangen, dass für den Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Studie CARTITUDE-4 eine hinreichende individualisierte Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte. Es verbleiben aber Unsicherheiten, da auf Basis der Ergebnisse der Studie CARTITUDE-4 Aussagen zum Zusatznutzen von Ciltacabtagen autoleucel nur für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet getroffen werden können, für die eine Therapie mit DPd bzw. PVD jeweils die individualisierte optimale Therapie darstellt.

Diese Unsicherheit wird jedoch als nicht derart hoch eingeschätzt, als dass die Aussagesicherheit der vorliegenden Ergebnisse aus der Studie als limitiert zu betrachten wäre. Daher ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung keine Implikationen.

Zur Brückentherapie:

Gemäß Fachinformation ist eine Brückentherapie vor Verabreichung von Ciltacabtagen autoleucel gemäß ärztlicher Einschätzung in Betracht zu ziehen. In der Studie CARTITUDE-4 wurde bei allen Patientinnen und Patienten eine Brückentherapie durchgeführt. In der mündlichen Anhörung äußerten die klinischen Sachverständigen, dass die Brückentherapie vor Ciltacabtagen autoleucel als Standardverfahren anzusehen ist, das alle Patientinnen und Patienten erhalten. Daher werden hieraus für die vorliegende Nutzenbewertung keine Unsicherheiten abgeleitet.

Limitation der Datengrundlage:

Da in der Studie CARTITUDE-4 Patientinnen und Patienten mit ein bis drei Vortherapien eingeschlossen wurden, liegen für Patientinnen und Patienten, die zuvor bereits mindestens vier Vortherapien erhalten haben, keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Ciltacabtagen autoleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Aufgrund dessen wird die Bewertung getrennt für zwei Patientengruppen vorgenommen, entsprechend der Anzahl der Vortherapien.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

- a1) Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die ein bis drei vorhergehende Therapien erhalten haben, während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und refraktär gegenüber Lenalidomid sind; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie CARTITUDE-4 operationalisiert als der Zeitraum zwischen Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven weisen einen sich kreuzenden Verlauf auf. Der Interventionsarm zeigt in den ersten 12 Monaten einen zunächst stärkeren Abfall der Kaplan-Meier-Kurve als der Kontrollarm. Nach circa 12 Monaten kreuzen sich die Kaplan-Meier-Kurven, wobei die Kurve des Interventionsarms im weiteren Verlauf des Beobachtungszeitraums über der des Kontrollarms liegt.

Gemäß Ausführungen der europäischen Zulassungsbehörde im Assessment Report (EPAR) vom 22. Februar 2024 sind die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm in der frühen Phase der Studie (bis Studienmonat 3) vor der Infusion mit Ciltacabtagen autoleucel verstorben. Es konnte keine Subgruppe identifiziert werden, die ein höheres Risiko für das frühe Versterben hat. Die klinischen Sachverständigen betonten im Stellungnahmeverfahren die Relevanz und sorgfältige Überwachung der Patientinnen und Patienten während der Brückentherapie.

Insgesamt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ciltacabtagen autoleucel gegenüber DPd bzw. PVd. Der statistisch signifikante Vorteil wird insgesamt als eine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer gewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben stellt den primären Endpunkt der Studie CARTITUDE-4 dar und ist operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien oder des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was früher eintritt.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ciltacabtagen autoleucel gegenüber DPd bzw. PVd.

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 Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt 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. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen in der vorliegenden Bewertung bleibt davon unberührt.

EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen

Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgt in der Studie CARTITUDE-4 anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30. Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen bzw. bestätigten Verschlechterung und Verbesserung um $\geq$ MCID (Minimal Clinically Important Difference) 10 Punkte, sowie stetige Auswertungen mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) zur Veränderung zum Ausgangszustand vor.

Aufgrund des beim multiplen Myelom zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs ist für die vorliegende Nutzenbewertung primär eine Auswertung zur Verschlechterung der Symptomatik relevant.

Bei den Auswertungen zu den PROs ist kein fairer Vergleich der Therapiekonzepte in den Behandlungsarmen möglich. Dies wird im Folgenden erläutert:

Zu den PROs wurde die erste Erhebung im Interventionsarm innerhalb von 72 h vor der Leukapherese (3 bis 6 Tage nach Randomisierung) durchgeführt. Anschließend wurden im Interventionsarm PROs an Tag 1 des ersten Zyklus der Brückentherapie erhoben (spätestens 7 Tage nach Randomisierung), sowie an Tag 1 der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und an Tag 28 nach der Infusion mit Ciltacabtagen autoleucel.

Mit dieser Erhebungsstruktur werden im Interventionsarm keine PROs während der Brückentherapie erhoben (im Median für 2,6 Monate), sowie im Zeitraum zwischen Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bis 28 Tage nach CAR-T-Zell-Infusion (es erfolgte keine Erhebung am Tag der CAR-T-Zell-Infusion, insgesamt ca. 5 Wochen ohne Erhebung). Diese Therapieabschnitte stellen jedoch inhärente Teile des Therapiekonzepts im

Interventionsarm dar, in denen Patientinnen und Patienten hohen Belastungen ausgesetzt sind. Aufgrund dieses Erhebungsschemas sind die Ergebnisse der Studie CARTITUDE-4 zu den patientenberichteten Endpunkten nicht sinnvoll interpretierbar.

Im Kontrollarm wurden PROs unmittelbar ab Beginn der Therapie kontinuierlich und häufiger als im Interventionsarm erhoben, wodurch potentielle Auswirkungen auf die Patientinnen und Patienten früher bzw. deutlicher hätten erfasst werden können, während im Interventionsarm ein Ereignis durch die selteneren Erhebungen erst später eintreten konnte. Somit gibt es Erhebungen im Vergleichsarm, die kein Pendant im Interventionsarm haben. Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungsdichte in Interventions- und Kontrollarm während der Anfangsphase der Studie CARTITUDE-4 kann anhand der im Dossier vorgelegten Responderanalysen unter Berücksichtigung aller Erhebungen in beiden Studienarmen kein fairer Vergleich zwischen den Studienarmen erfolgen.

In den im Dossier vorgelegten MMRM-Analysen werden dagegen zwar ausschließlich zeitlich einander zuzuordnende Erhebungszeitpunkte in den beiden Studienarmen berücksichtigt, der Anteil der in diesen Auswertungen berücksichtigten Patientinnen und Patienten unterscheidet sich dabei zwischen den Studienarmen jedoch deutlich. Die stetigen Auswertungen sind daher zusätzlich zu den bereits oben beschriebenen Mängeln aufgrund stark differenzieller Rücklaufquoten für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Im Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer Sensitivitätsanalysen ein, in denen einzelne Erhebungen in beiden Studienarmen für die Responderanalysen ausgeschlossen wurden, sodass eine vergleichbare Erhebungsdichte resultiert. Darüber hinaus reichte der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren MMRM-Analysen als Sensitivitätsanalysen ein, in denen alle Erhebungszeitpunkte der Studie eingehen.

Die vorgelegten Sensitivitätsanalysen (Responderanalysen) überwinden jedoch nicht die Limitation, dass PROs während relevanter Abschnitte des Therapiekonzeptes der Intervention nicht erhoben wurden. Relevante Therapieabschnitte werden nunmehr in beiden Studienarmen nicht berücksichtigt.

Eine adäquate Erhebungsstruktur vorausgesetzt, erscheinen MMRM-Analysen in bestimmten Datensituationen als geeignete methodische Herangehensweise bei unterschiedlichen Therapiekonzepten wie der Einmaltherapie mit CAR-T-Zellen im Vergleich zu einer kontinuierlichen Therapie in Zyklen. Da im vorliegenden Fall keine adäquate Erhebungsstruktur vorliegt, sind die nachgereichten MMRM-Analysen für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Insgesamt sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen (Zeit bis zur erstmaligen / erstmalig bestätigten Verbesserung / Verschlechterung) und die stetigen Analysen aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Zusammenfassend können die Ergebnisse zur Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) aus den genannten Gründen insgesamt nicht sinnvoll interpretiert und somit für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Krebssymptomatik (PGIS)

Der Endpunkt Krebssymptomatik wurde in der Studie CARTITUDE-4 mit dem patientenberichteten Instrument PGIS auf einer fünfstufigen Skala erfasst, welche den

Schweregrad der Symptome widerspiegelt. Im Dossier reichte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen bzw. bestätigten Verschlechterung und Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1 Punkt ein.

Es wird auf die Ausführungen zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 verwiesen hinsichtlich der Limitationen bezüglich der Erhebungszeitpunkte. Im Stellungnahmeverfahren wurden für den PGIS entsprechende Sensitivitätsanalysen vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereicht.

Aufgrund der im Abschnitt „EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen“ erläuterten Limitationen bezüglich der Erhebungszeitpunkte für die PROs, werden die Auswertungen zum PGIS für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wird in der Studie CARTITUDE-4 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) erhoben und im Dossier als Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen bzw. bestätigten Verschlechterung und Verbesserung dargelegt, sowie als stetige Auswertungen mittels MMRM zur Veränderung zum Ausgangszustand.

Es wird auf die Ausführungen zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 verwiesen hinsichtlich der Limitationen bezüglich der Erhebungszeitpunkte. Im Stellungnahmeverfahren wurden für den Gesundheitszustand entsprechende Sensitivitätsanalysen vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereicht.

Aufgrund der im Abschnitt „EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen“ erläuterten Limitationen bezüglich der Erhebungszeitpunkte für die PROs, werden die Auswertungen zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire (MySIm-Q) – Total Symptom Score

Zur Erfassung von Symptomen des multiplen Myeloms wird in der Studie CARTITUDE-4 der vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelte Fragebogen Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire (MySIm-Q) eingesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Auswertungen zum Total Symptom Score vor, der die Ergebnisse der Items zur Symptomatik zusammenfasst. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen bzw. bestätigten Verschlechterung und Verbesserung um $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte dar, sowie stetige Auswertungen mittels MMRM zur Veränderung zum Ausgangszustand.

Es ließ sich aus den dargelegten Angaben nicht ableiten, dass der MySIm-Q als valides Instrument zur Erhebung von Symptomen und Beeinträchtigungen bei Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom eingesetzt werden kann. Unbenommen davon bestehen Limitationen bezüglich der Erhebungszeitpunkte in der Studie (siehe Ausführungen zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30).

Im Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer Daten zur Validität des Fragebogens ein, die bestätigen, dass es sich bei dem MySIm-Q um ein valides Erhebungsinstrument handelt. Zudem wurden Sensitivitätsanalysen, die die Limitationen bei den Erhebungszeitpunkten adressierten (siehe Ausführungen zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30) eingereicht.

Aufgrund der im Abschnitt „EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen“ erläuterten Limitationen bezüglich der Erhebungszeitpunkte für die PROs, werden die Auswertungen zum MySIm-Q Total Symptom Score für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt in der Studie CARTITUDE-4 anhand der Funktionsskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30. Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen bzw. bestätigten Verschlechterung bzw. Verbesserung um ≥ 10 Punkte MCID, sowie stetige Auswertungen mittels MMRM zur Veränderung zum Ausgangszustand dar.

Aufgrund des beim multiplen Myelom zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs ist für die vorliegende Nutzenbewertung primär eine Auswertung zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität relevant.

Es wird auf die Ausführungen zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 verwiesen hinsichtlich der Limitationen bezüglich der Erhebungszeitpunkte. Im Stellungnahmeverfahren wurden für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 entsprechende Sensitivitätsanalysen vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereicht.

Aufgrund der im Abschnitt „EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen“ erläuterten Limitationen bezüglich der Erhebungszeitpunkte für die PROs, werden die Auswertungen zu den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire (MySIm-Q) – Total Impact Score

Zur Erfassung von Beeinträchtigungen durch die Symptomatik wird in der Studie CARTITUDE-4 der vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelte Fragebogen MySIm-Q eingesetzt.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Auswertungen zum Total Impact Score dar, der die Ergebnisse zu den Items zur Beeinträchtigung zusammenfasst. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse für die Zeit bis zur erstmaligen bzw. bestätigten Verschlechterung und Verbesserung um $\geq$ Schwellenwert 15 Punkte dar, sowie stetige Auswertungen mittels MMRM zur Veränderung zum Ausgangszustand.

Es wird auf die Ausführungen zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 hinsichtlich der Limitationen bezüglich der Erhebungszeitpunkte und auf die Ausführungen zum MySIm-Q Total Symptom Score hinsichtlich der Validität verwiesen.

Im Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer Daten zur Validität des Fragebogens ein, sowie Sensitivitätsanalysen, die die Limitationen bei den Erhebungszeitpunkten adressierten (siehe Ausführungen zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30).

Aufgrund der im Abschnitt „EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen“ erläuterten Limitationen bezüglich der Erhebungszeitpunkte für die PROs, werden die Auswertungen zum MySIm-Q Total Symptom Score für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Nebenwirkungen

Endpunktübergreifende Anmerkung

In der Studie CARTITUDE-4 werden unerwünschte Ereignisse (UEs), die darauf basierenden schweren UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3), schwerwiegende UEs (SUEs) und UEs von besonderem Interesse für die Patientinnen und Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich lang vollständig erhoben. In der Nutzenbewertung des IQWiG lagen Unsicherheiten dazu vor, über welchen Zeitraum jeweils eine vollständige Erfassung aller Ereignisse erfolgte bzw. dazu, welche Zeiträume in den vorgelegten Auswertungen berücksichtigt wurden. In den Auswertungen wurden in beiden Behandlungsarmen zudem auch UEs, SUEs und schwere UEs berücksichtigt, die nach dem Ende der vollständigen Erhebung erfasst wurden, sofern die Prüffärztin oder der Prüfarzt einen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation vermutete.

Aufgrund dieser Limitation wurden für die Nutzenbewertung des IQWiG lediglich die Endpunkte „Abbruch wegen UEs“ und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) herangezogen.

Darüber hinaus wurde im Dossier eine Behandlung mit Ciltacabtagen autoleucel als Folgetherapie gewertet, wenn Patientinnen und Patienten während der Brückentherapie eine Krankheitsprogression erlitten. Dieses Vorgehen wurde als nicht sachgerecht eingestuft. Vielmehr wird davon ausgegangen, dass im Interventionsarm die Behandlung mit Ciltacabtagen autoleucel auch im Falle einer Krankheitsprogression unter der Brückentherapie im Rahmen der aktuellen Therapielinie erfolgt und somit keine Folgetherapie darstellt.

Im Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer Informationen und Sensitivitätsanalysen nach, die die in der Nutzenbewertung des IQWiG adressierten Unsicherheiten größtenteils aufklärten. Konkret wurden Angaben dazu vorgelegt, bis zu welchem Zeitpunkt die vollständige Beobachtung aller Ereignisse der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte. Darüber hinaus wurden zwei Sensitivitätsanalysen nachgereicht, in denen unterschiedliche Erhebungszeiträume berücksichtigt werden. In Sensitivitätsanalyse 1 gehen die UEs je Endpunkt bis zur maximalen Beobachtungsdauer ein, in der eine vollständige Erhebung aller Ereignisse für die einzelnen Patientinnen und Patienten erfolgte. Für Sensitivitätsanalyse 2 wird zusätzlich zu den maximalen Beobachtungszeiträumen mit vollständiger Erhebung aller Ereignisse der Beginn einer Folgetherapie berücksichtigt, je nachdem, was zuerst eintritt.

Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen der Sensitivitätsanalyse 1 herangezogen.

In beiden Sensitivitätsanalysen wird darüber hinaus eine Behandlung mit Ciltacabtagen autoleucel im Rahmen der aktuellen Therapielinie und nicht als Folgetherapie gewertet, sofern eine Krankheitsprogression unter der Brückentherapie im Interventionsarm auftrat. Dieses Vorgehen wird als sachgerecht bewertet.

Unerwünschte Ereignisse (UEs)

Es traten bei allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern ein UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und Abbruch wegen UEs

Für SUEs, schwere UE und Therapieabbrüche wegen UEs lassen sich in der Studie CARTITUDE-4 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen feststellen.

PRO-CTCAE

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Auswertungen zur patientenberichteten Erfassung von Nebenwirkungen mithilfe des PRO-CTCAE vor. Es wird auf die Ausführungen zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 verwiesen hinsichtlich der Limitationen bezüglich der Erhebungszeitpunkte.

Zudem ist unklar, ob anhand der präspezifizierten Auswahl von häufig beim multiplen Myelom antizipierten UEs die Erfassung aller wichtigen potenziellen UEs der eingesetzten Wirkstoffe im Interventions- und Kontrollarm sichergestellt ist.

Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers ist die Auswahl der präspezifizierten Items nicht systematisch erfolgt, daher werden diese Auswertungen im Dossier lediglich ergänzend dargestellt.

Aufgrund der im Abschnitt „EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen“ erläuterten Limitationen bezüglich der Erhebungszeitpunkte für die PROs und der nicht systematischen Auswahl der präspezifizierten Items werden die Auswertungen zum PRO-CTCAE für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Spezifische UEs

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Auswertungen für die UEs von besonderem Interesse Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neurotoxizität und sekundäre Malignome vor. Entsprechend der oben ausgeführten „Endpunktübergreifenden Anmerkung“ bestanden Unsicherheiten hinsichtlich des Zeitraumes der vollständigen Erhebung. Diese übergeordneten Unsicherheiten wurden mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers größtenteils aufgeklärt.

Dennoch sind die oben genannten UEs von besonderem Interesse weiterhin nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da weiterhin unklar bleibt, inwiefern diese systematisch anhand einer präspezifizierten Liste erhoben werden.

Zusätzlich dazu war die Auswertung der UEs von besonderem Interesse Zytokin-Freisetzungssyndrom und Neurotoxizität erst ab dem Zeitpunkt der Infusion und ausschließlich für den Interventionsarm vorgesehen. Darüber hinaus wurden für das Zytokin-Freisetzungssyndrom die zugrundeliegenden Symptome (z.B. Schüttelfrost) nicht separat dokumentiert. Im Gegensatz dazu wurden infusionsbedingte Reaktionen (insbesondere unter DPd) als spezifisches UE nicht dezidiert erhoben, sondern die zugrundeliegenden Symptome über die einzelnen PTs erfasst, z.B. im PT Schüttelfrost. Durch die unterschiedliche Erhebung zwischen Interventions- und Vergleichsarm sind keine Aussagen zu den Endpunkten Zytokin-Freisetzungssyndrom und infusionsbedingte Reaktionen möglich. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Daten für das Zytokin-Freisetzungssyndrom und infusionsbedingte Reaktionen nicht geeignet.

Zusätzlich zur Unklarheit über die systematische Erhebung sind die Ergebnisse der sekundären Malignome für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da die bisherige Beobachtungsdauer nicht ausreichend ist.

Neurotoxizität wurde anhand der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen des pharmazeutischen Unternehmers als schwere neurologische Toxizität (SUEs der SOC Erkrankungen des Nervensystems) in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Schwere Infektionen werden aus den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen des pharmazeutischen Unternehmers als SUEs der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen als spezifische UEs in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen.

Die nachfolgend genannten spezifischen UEs wurden systematisch erfasst, daher wurden die im Stellungnahmeverfahren nachgereichte Sensitivitätsanalyse 1 in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen.

Für den das spezifische UE schwere Infektionen (SUE, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Für das spezifische UE Schlaflosigkeit (PT, UEs) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ciltacabtagen autoleucel.

Es zeigen sich jeweils signifikante Unterschiede zuungunsten von Ciltacabtagen autoleucel in den folgenden spezifischen UEs: schwere neurologische Toxizität (SUE, SOC Erkrankungen des Nervensystems), Kopfschmerzen (PT, UEs), Thrombozytopenie (PT, schwere UEs, CTCAE-Grad 3 oder 4), Anämie (PT, schwere UEs, CTCAE-Grad 3 oder 4), Lymphopenie (PT, schwere UEs, CTCAE-Grad 3 oder 4), Leukopenie (PT, schwere UEs, CTCAE-Grad 3 oder 4), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs, CTCAE-Grad 3 oder 4), Hypogammaglobulinämie (PT, schwere UEs, CTCAE-Grad 3 oder 4).

Effektmodifikationen:

Für das spezifische UE Anämie (schwere UEs) liegt eine Effektmodifikation durch das Geschlecht vor: Sowohl für Frauen als auch für Männer liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ciltacabtagen autoleucel vor. Das Ausmaß des Effektes unterscheidet sich jedoch, der Effekt ist bei Frauen stärker ausgeprägt.

Für das spezifische UE Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs, CTCAE-Grad 3 oder 4) liegt eine Effektmodifikation durch das Alter vor. Ab einem Alter von ≥ 65 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ciltacabtagen autoleucel. Bei einem Alter von < 65 Jahren besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Fazit zu den Nebenwirkungen

In der Gesamtschau liegen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für SUE, schwere UE und für die Abbrüche aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UEs überwiegend Nachteile bei Ciltacabtagen autoleucel.

Da sich diese Nachteile nicht in den Gesamtraten von UE, SUE und schweren UE widerspiegeln, führen diese Unterschiede nicht zu einer Veränderung in der Bewertung des Zusatznutzens. Insgesamt wird daher weder Vorteil noch Nachteil für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen abgeleitet.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ciltacabtagen autoleucel zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor ein bis drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind, liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie CARTITUDE-4 zum Vergleich von Ciltacabtagen autoleucel gegenüber DPd bzw. PVd vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ciltacabtagen autoleucel, dessen Ausmaß insgesamt als deutliche Verlängerung der Überlebensdauer gewertet wird.

Bezüglich der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen liegen anhand der patientenberichteten Endpunkte (EORTC QLQ-C30, PGIS, EQ-5D VAS, MySIm-Q und PRO-CTCAE) keine geeigneten Daten vor, da keine Erhebung der PROs in relevanten Abschnitten des Therapiekonzeptes einer CAR-T-Zelltherapie erfolgte.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich bei den SUE, schweren UE und Abbruch wegen UEs jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UEs überwiegend Nachteile bei Ciltacabtagen autoleucel.

Insgesamt wird weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen abgeleitet.

Zusammenfassend wird für Ciltacabtagen autoleucel für Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die ein bis drei vorhergehende Therapien erhalten haben (Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor), während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und refraktär gegenüber Lenalidomid sind, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber einer individualisierten Therapie aus DPd bzw. PVd festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase III-Studie CARTITUDE-4.

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für das Gesamtüberleben als niedrig, für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen als hoch eingestuft.

Eine Unsicherheit für das Gesamtüberleben ergibt sich aus überkreuzenden Kaplan-Meier-Kurven.

Die Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben kreuzen sich nach etwa 12 Monaten, erst danach zeigt sich der Vorteil für mit Ciltacabtagen autoleucel behandelte Patientinnen und Patienten.

Weitere Limitationen ergeben sich daraus, dass für die vorliegende Bewertung keine Aussagen zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität getroffen werden können, da aus den diesbezüglich erhobenen Endpunkten keine geeigneten Daten hervorgehen.

Für die Therapie mit der CAR-T-Zelltherapie Ciltacabtagen autoleucel und für die Vergleichstherapien DPd und PVd kommen nur Patientinnen und Patienten mit einem entsprechend guten Allgemeinzustand infrage. Es ist unklar, inwiefern die Einschlusskriterien der Studie CARTITUDE-4 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, bzw. ob alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Ciltacabtagen autoleucel tatsächlich für diese Therapie geeignet sind.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

- a2) Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens vier vorhergehende Therapien erhalten haben, während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und refraktär gegenüber Lenalidomid sind; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Die Studie CARTITUDE-4 ist für eine Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet, da in dieser Studie ausschließlich Personen mit ein bis drei Vortherapien eingeschlossen waren. Somit ist ein Zusatznutzen für Erwachsene, die mindestens vier vorhergehende Therapien erhalten haben, nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Bewertung des neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Ciltacabtagen autoleucel. Carvykti wurde als Orphan Drug zugelassen. Aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V für Ciltacabtagen autoleucel erfolgt eine reguläre Bewertung für das neue Anwendungsgebiet. Carvykti wird angewendet bei Erwachsenen mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens eine vorhergehende Therapie erhalten haben, während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und refraktär gegenüber Lenalidomid sind; die Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor. Zudem handelt es sich um die erneute Bewertung des initial zugelassenen Anwendungsgebietes vor Ablauf der Befristung.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl mehrerer Therapieoptionen, darunter Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd) sowie Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd, nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind) unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des

Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Eignung für eine Stammzelltransplantation bestimmt.

Für die Nutzenbewertung liegen Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CARTITUDE-4 vor, in der Ciltacabtagen autoleucel mit DPd bzw. PVD verglichen wurde.

Da in der Studie CARTITUDE-4 ausschließlich Patientinnen und Patienten mit ein bis drei Vortherapien eingeschlossen wurden, liegen für Patientinnen und Patienten, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben, keine Daten für diese Teilpopulation im Anwendungsgebiet vor. Aufgrund dessen wird die Bewertung getrennt für zwei Patientengruppen vorgenommen, entsprechend der Anzahl der Vortherapien.

- a1) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die ein bis drei vorhergehende Therapien erhalten haben, während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und refraktär gegenüber Lenalidomid sind; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor
- a2) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens vier vorhergehende Therapien erhalten haben, während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und refraktär gegenüber Lenalidomid sind; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor

Zu Patientengruppe a1)

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ciltacabtagen autoleucel, dessen Ausmaß insgesamt als deutliche Verlängerung der Überlebensdauer gewertet wird.

Bezüglich der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen liegen anhand der patientenberichteten Endpunkte (EORTC QLQ-C30, PGIS, EQ-5D VAS, MySIm-Q und PRO-CTCAE) keine geeigneten Daten vor, da keine Erhebung der PROs in relevanten Abschnitten des Therapiekonzeptes einer CAR-T-Zelltherapie erfolgte.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich bei den SUE, schweren UE und Abbruch wegen UEs jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UEs überwiegend Nachteile bei Ciltacabtagen autoleucel.

Insgesamt wird weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen abgeleitet.

In der Aussagesicherheit ergeben sich relevante Unsicherheiten, insbesondere bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, weshalb die Aussagesicherheit insgesamt als Anhaltspunkt eingestuft wird.

Zusammenfassend ergibt sich für Ciltacabtagen autoleucel in Patientengruppe a1) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer individualisierten Therapie aus DPd bzw. PVD.

Zu Patientengruppe a2)

In die Studie CARTITUDE-4 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit ein bis drei Vortherapien eingeschlossen. Insgesamt liegen für Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Vortherapien keine Daten vor, weshalb ein Zusatznutzen für Patientengruppe a2) nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise 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 enthalten eine Spanne für die Anzahl zu Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Vortherapie. Es liegen keine differenzierten Angaben zu Patientenzahlen in Abhängigkeit von der Anzahl der Vortherapien (ein bis drei vs. mindestens vier) vor. Im Verfahren zu Elranatamab (Beschluss des G-BA vom 4. Juli 2024) wurde für „Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens vier vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben“ eine Anzahl von ca. 1 100 bis 1 180 Patientinnen und Patienten ausgewiesen.

Diese Anzahl wird als grobe Näherung im vorliegenden Verfahren für die Patientengruppe a2) veranschlagt. Dementsprechend ergibt sich für die Patientengruppe a1) die Differenz aus a2) und der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheiten behaftet. Dies liegt insbesondere in der Übertragung von Anteilswerten aus Inzidenzmeldungen auf Prävalenzdaten begründet. Aufgrund der Übertragung des Anteilswertes von Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Vortherapien (ca. 1 100 bis 1 180 Patientinnen und Patienten) aus dem Verfahren von Elranatamab ergeben sich zudem die folgenden Unsicherheiten:

Bei der Berechnung der Anteilswerte der Personen mit multiplen Myelom und mindestens drei Vortherapien einschließlich eines Immunmodulators, Proteasom-Inhibitors und Anti-CD38-Antikörpers werden nur Personen berücksichtigt, die zum Betrachtungszeitpunkt eine kausale Therapie erhielten. Anhand der vorgelegten Berechnung kann nicht geprüft werden, ob eine vollständige und korrekte Erfassung aller für das Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe erfolgte. Der berechnete Anteilswert berücksichtigt nicht alle Personen mit einer vorherigen Therapie, die in demselben Jahr eine vierte Therapielinie erhielten.

Die Übertragung der Anteilswerte aus der Studie MagnetisMM-3 (Elranatamab) auf die Gesamtpopulation ist mit der Unsicherheit behaftet, dass für die Studienpopulation im Vergleich zum Versorgungskontext weitere Ein- und Ausschlusskriterien existieren, die die Übertragbarkeit erschweren können.

Darüber hinaus ergibt sich aus der Übertragung des Anteilswertes von Elranatamab eine weitere Unsicherheit durch die Abweichung der Populationen: Die Anzahl von ca. 1 100 bis 1 180 Patientinnen und Patienten bezieht sich auf eine Population, die mit einem Anti-CD38-Antikörper vorbehandelt war. Diese Einschränkung ist dem Anwendungsgebiet von Ciltacabtagen autoleucel nicht zu entnehmen. Stattdessen ist es auf Patientinnen und

Patienten eingeschränkt, die gegenüber Lenalidomid refraktär sind, wohingegen die Einschränkung zur Refraktärität gegenüber exakt diesem Wirkstoff im Anwendungsgebiet von Elranatamab nicht genannt ist.

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten werden folgende Anteilswerte für eine bestmögliche Schätzung der Zielpopulation angenommen:

- prognostizierte Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit Plasmozytom und bösartigen Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90.-) für das Jahr 2024: 23 254–37 924
- Anteilswert von Personen mit multiplem Myelom (ICD-10 C90.0) durch Ausschluss der Fälle mit ICD-10 C90.1, C90.2 und C90.3: 96,4 %
- Anteilswert von Personen mit therapiebedürftigem multiplen Myelom: 85 – 92 %
- Anteilswert von Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Vortherapie einschließlich eines Immunmodulators und eines Proteasom-Inhibitors sowie Refraktärität gegenüber Lenalidomid in einer beliebigen vorherigen Therapielinie und Refraktärität auf die letzte vorausgegangene Therapielinie (Gesamtpopulation): 13 %
- Anteil an GKV-versicherten Personen: 88 %
- Anzahl an GKV-versicherten Personen in der Gesamtpopulation: 2 360 – 3 550
- Anzahl an Patientinnen und Patienten in Patientengruppe a2) (Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens vier vorhergehende Therapie erhalten haben, während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und refraktär gegenüber Lenalidomid sind; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor): ca. 1 100 – 1 180
- Anzahl an Patientinnen und Patienten der Patientengruppe a1) (Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die ein bis drei vorhergehende Therapien erhalten haben, während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und refraktär gegenüber Lenalidomid sind; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor), entspricht der Differenz aus der Anzahl in der Gesamtpopulation und Patientengruppe a2): ca. 1 180 bis 2 460 Patientinnen und Patienten

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: 8. April 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/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, Vorbeugung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen, sowie zum Risiko eines

sekundären Malignoms mit T-Zell-Ursprung. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zur Lagerung und Transport sowie 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 und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Ciltacabtagen autoleucel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Anwendung des Arzneimittels für neuartige Therapien (Advanced Medicine Therapeutic Product, ATMP) Ciltacabtagen autoleucel im Anwendungsgebiet des multiplen Myeloms gelten die Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie. Näheres regelt die Anlage 1 „Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell- Neoplasien“ der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie.

Zu den derzeit zugelassenen CD19- oder BCMA-gerichteten CAR-T-Zelltherapien liegt ein Rote-Hand-Brief vor, welcher über das Auftreten sekundärer Malignome mit T-Zell-Ursprung, einschließlich chimärer Antigenrezeptor (CAR)-positiver Malignome, berichtet. Patientinnen und Patienten, die mit CAR-T-Zellprodukten behandelt wurden, sollten daher lebenslang auf das Auftreten sekundärer Malignome überwacht werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2025).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Ciltacabtagen autoleucel ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechende qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Ciltacabtagen autoleucel wird entsprechend der Angaben in der Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Bei Ciltacabtagen 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.

Stationäre Behandlungen

Einige Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden stationär durchgeführt. Berechnungsgrundlage der stationären Kosten bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG (Diagnosis Related Group, diagnosebezogene Fallgruppierung) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2025 (4 394,22 €) ergeben. Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser ergibt sich aus der mittleren Verweildauer der betreffenden DRG

multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG (ab dem 28. März 2024: 250 €) und der behandlungsspezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin wird eine Therapiedauer von 8 Zyklen angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

Bei der Kombination von Melphalan mit Prednison bzw. Prednisolon folgen Behandlungsschemata und Dosierungen den zugrundeliegenden Fachinformationen von Melphalan, Prednison beziehungsweise Prednisolon.

Für die als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte Kombination Cyclophosphamid + Dexamethason konnte keine Studie identifiziert werden, die eine Darstellung der Kosten ermöglicht. Daher können die Kosten nicht beziffert werden.

- a) Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens eine vorhergehende Therapie erhalten haben, während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und refraktär gegenüber Lenalidomid sind; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Ciltacabtagen autoleucel</i>				
Ciltacabtagen autoleucel	Einmalgabe	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von				
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>				
Bortezomib	<u>Tag 1, 4, 8, 11:</u> 21-Tage-Zyklus	8	4	32
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	<u>Tag 4:</u> 21-Tage-Zyklus	8	1	8

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>				
Bortezomib	<u>Tag 1, 4, 8, 11:</u> 21-Tage-Zyklus	4 – 8	4	16 – 32
Dexamethason	<u>Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12:</u> 21-Tage-Zyklus	4 - 8	8	32 – 64
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Carfilzomib	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	6	78,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	8	104,0
<i>Cyclophosphamid Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>				
Cyclophosphamid	Kontinuierlich, 1 x täglich bzw. Kontinuierlich, 1 x alle 21-28 Tage bzw. Kontinuierlich, alle 2-5 Tage	13,0 – 365,0	1	13,0 – 365,0
<i>Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>				
Keine Angabe möglich				
<i>Daratumumab Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 – 8:</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 9 – 24:</u> 1 x alle 14 Tage <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage	23,0	1	23,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstagen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 – 8:</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 9 - 24</u> 1 x alle 14 Tage <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage	23,0	1	23,0
Pomalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>Zyklus 1 – 2:</u> 0 <u>Zyklus 3 – 6:</u> 2 <u>ab Zyklus 7:</u> 3	29,0 ⁵
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 – 9:</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 10 – 24:</u> 1 x alle 21 Tage <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage	21,0	1	21,0
Bortezomib	<u>Tag 1, 4, 8 und 11:</u> 21-Tage-Zyklus	8	4	32
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 der Bortezomib-Zyklen	8	<u>Zyklus 1 - 3:</u> 6 <u>Zyklus 4 - 8:</u> 7	53 ⁶
<i>Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Zyklus 1-2:</u> Tag 1, 8, 15, 22	13,0	<u>Zyklus 1-2:</u> 4	23,0

⁵ An Tagen der Daratumumab-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation und 20 mg am Tag nach der Daratumumab-Gabe angewendet.

⁶ An Tagen der Daratumumab-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation angewendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	<u>Zyklus 3-6:</u> Tag 1, 15 <u>Ab Zyklus 7:</u> Tag 1 28-Tage-Zyklus		<u>Zyklus: 3-6:</u> 2 <u>ab Zyklus 7:</u> 1	
Carfilzomib	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	6	78,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>Zyklus 1-2:</u> 3 <u>Zyklus: 3-6:</u> 5 <u>ab Zyklus 7:</u> 6	68,0 ⁷
<i>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mind. 2 Vortherapien)</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 3. Zyklus:</u> Tag 1 28 - Tage Zyklus	13,0	<u>1. - 2. Zyklus:</u> 4 <u>ab 3. Zyklus:</u> 1	19,0
Pomalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mind. 2 Vortherapien)</i>				
Isatuximab	<u>1. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 2. Zyklus:</u> Tag 1, 15 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. Zyklus:</u> 4 <u>ab 2. Zyklus:</u> 2	28,0
Pomalidomid	<u>Tag 1 -21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0

⁷ An Tagen der Daratumumab-Gabe wird die Behandlungsdosis Dexamethason als Prämedikation angewendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52
<i>Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>				
Isatuximab	<u>1. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 2. Zyklus:</u> Tag 1, 15 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. Zyklus:</u> 4 <u>ab 2. Zyklus:</u> 2	28,0
Carfilzomib	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	6	78,0
Dexamethason p.o. / i.v.	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	8	104,0 ⁸
<i>Melphalan-Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>				
Melphalan	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
<i>Melphalan in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>				
Melphalan	Tag 1 eines 28 – 42-Tage- Zyklus	8,7 – 13,0	1	8,7 – 13,0
Prednisolon	Tag 1 – 4 eines 28 – 42-Tage- Zyklus	8,7 – 13,0	4	34,8 – 52,0
Melphalan	Tag 1 eines 28 – 42-Tage- Zyklus	8,7 – 13,0	1	8,7 – 13,0
Prednison	Tag 1 – 4 eines 28 – 42-Tage- Zyklus	8,7 – 13,0	4	34,8 – 52,0

⁸ An Tagen der Isatuximab- und/oder Carfilzomib-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis intravenös als Prämedikation angewendet

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>				
Panobinostat	<u>1. - 16. Zyklus:</u> Tag 1, 3, 5, 8, 10, 12 21-Tage-Zyklus	8 – 16	6	48 – 96
Bortezomib	<u>1. - 8. Zyklus:</u> Tag 1, 4, 8, 11 <u>9. - 16. Zyklus:</u> Tag 1, 8 21-Tage-Zyklus	8 – 16	<u>1. – 8. Zyklus:</u> 4 <u>9. - 16. Zyklus:</u> 2	32 – 48
Dexamethason	<u>1. - 8. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 <u>9. - 16. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 8, 9 21-Tage-Zyklus	8 – 16	<u>1. – 8. Zyklus:</u> 8 <u>9. - 16. Zyklus:</u> 4	64 – 96
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)</i>				
Pomalidomid	Tag 1 – 14: 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
Bortezomib	<u>1. - 8. Zyklus:</u> Tag 1, 4, 8, 11 <u>ab 9. Zyklus:</u> Tag 1, 8 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>1. - 8. Zyklus:</u> 4 <u>ab 9. Zyklus:</u> 2	50,8
Dexamethason	<u>1. - 8. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 <u>ab 9. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 8, 9 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>1. - 8. Zyklus:</u> 8 <u>ab 9. Zyklus:</u> 4	101,6

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
<i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>				
Pomalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (nur für Personen nach 1 Vortherapie, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind; nach Erreichen einer Remission)</i>				
Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, autogen, bei Plasmozytom, ohne bestimmte Entnahme	einmalig		19,0 (mittlere Verweildauer)	19,0
Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter > 15 Jahre, ohne schwerste CC, ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation	einmalig		4,2 (mittlere Verweildauer)	4,2
<i>Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation (nur für Personen nach 1 Vortherapie, die für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind; nach Erreichen einer Remission)</i>				
Keine Angabe möglich				

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁹.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere

⁹ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

- a) Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens eine vorhergehende Therapie erhalten haben, während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und refraktär gegenüber Lenalidomid sind; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlung stag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ciltacabtagen autoleucl					
Ciltacabtagen autoleucl	≤ 100 kg: 0,5 – 1 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg KG	0,5 – 1 x 10 ⁶ /kg	1 Einzel- infusions- 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			
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von					
Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	30 mg/m ²	57,3 mg	1 x 20 mg + 1 x 50 mg	8	8 x 20 mg + 8 x 50 mg
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 2,5 mg	16 – 32	16 – 32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	32 – 64	32 – 64 x 20 mg
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u>	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 38,2 mg	<u>1. Zyklus Tag</u>	78,0	154 x 10 mg + 78 x 30 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	20 mg/m ² danach 56 mg/m ²	danach 107 mg	<u>1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg danach 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg		76 x 60 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104,0	104 x 20 mg
<i>Cyclophosphamid Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>					
Cyclophosphamid	120 mg/m ² – 240 mg/m ²	229,2 mg – 458,4 mg	2 x 200 mg – 1 x 500 mg	365,0	730 x 200 mg – 365 x 500 mg
	400 mg/m ² – 600 mg/m ²	764 mg – 1 146 mg	1 x 1 000 mg – 1 x 1 000 mg + 1 x 200 mg	73,0 – 182,5	73 x 1 000 mg – 182,5 x 1 000 mg + 182,5 x 200 mg
	800 mg/m ² – 1 600 mg/m ²	1 528 mg – 3 506 mg	2 x 1 000 mg – 4 x 1 000 mg	13,0 - 17,4	26 x 1 000 mg – 69,6 x 1 000 mg
<i>Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>					
Keine Angabe möglich					
<i>Daratumumab Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	23,0	23 x 1 800 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	23,0	23 x 1 800 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	29,0	29 x 40 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	21,0	21 x 1 800 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 2,5 mg	32,0	32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	53,0	53 x 20 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	23,0	23 x 1 800 mg
Carfilzomib	1. Zyklus Tag <u>1, 2</u> 20 mg/m ² danach 56 mg/m ²	1. Zyklus Tag <u>1, 2</u> 38,2 mg danach 107 mg	1. Zyklus Tag <u>1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg danach 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78,0	154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg
Dexamethason	Tag <u>1,2, 8, 9, 15, 16</u> 20 mg Tag <u>22</u> 40 mg	Tag <u>1,2, 8, 9, 15, 16</u> 20 mg Tag <u>22</u> 40 mg	Tag <u>1,2, 8, 9, 15, 16</u> 1 x 20 mg Tag <u>22</u> 1 x 40 mg	68,0	57 x 20 mg + 11 x 40 mg
<i>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mind. 2 Vortherapien)</i>					
Elotuzumab	<u>1.- 2. Zyklus</u> Tag <u>1, 8, 15, 22:</u> 10 mg/kg <u>ab 3. Zyklus</u> Tag <u>1:</u> 20 mg/kg	<u>1.- 2. Zyklus</u> Tag <u>1, 8, 15, 22:</u> 777 mg <u>ab 3. Zyklus</u> Tag <u>1:</u> 1 554 mg	<u>1.- 2. Zyklus</u> Tag <u>1, 8, 15, 22:</u> 2 x 400 mg <u>ab 3. Zyklus</u> Tag <u>1:</u> 4 x 400 mg	19,0	60 x 400 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	<u>1.- 2. Zyklus</u> Tag <u>1, 8, 15, 22:</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> Tag <u>1:</u> 28 mg	<u>1.- 2. Zyklus</u> Tag <u>1, 8, 15, 22:</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> Tag <u>1</u> 28 mg	1 x 8 mg + 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg	52,0	19 x 8 mg + 19 x 20 mg + 33 x 40 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	<u>Tag 8, 15, 22:</u> 40 mg	<u>Tag 8, 15, 22:</u> 40 mg			
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mind. 2 Vortherapien)</i>					
Isatuximab	10 mg/ kg	777 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	28,0	28 x 500 mg + 84 x 100 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52,0 x 40 mg
<i>Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>					
Isatuximab	10 mg/ kg	777 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	28,0	28 x 500 mg + 84 x 100 mg
Carfilzomib	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² <u>danach</u> 56 mg/m ²	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 38,2 mg <u>danach</u> 107 mg	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78,0	154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg
Dexamethason p.o.	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	25,0	25 x 20 mg
Dexamethason i.v.	20 mg	20 mg	5 x 4 mg	79,0	395 x 4 mg
<i>Melphalan-Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>					
Melphalan	0,4 mg/kg	31,1 mg	1 x 50 mg	13,0	13 x 50 mg
<i>Melphalan in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>					
Melphalan	<u>Tag 1:</u> 15 mg/m ²	<u>Tag 1:</u> 28,7 mg	1 x 50 mg	8,7 – 13,0	8,7 x 50 mg – 13 x 50 mg
Prednison	<u>Tag 1 – 4:</u> 2 mg/kg	<u>Tag 1 – 4:</u> 155,4 mg	3 x 50 mg + 1 x 5 mg	34,8 – 52,0	104,4 x 50 mg + 34,8 x 5 mg – 156 x 50 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					52 x 5 mg
Prednisolon	Tag 1 – 4: 2 mg/kg	Tag 1 – 4: 155,4 mg	3 x 50 mg + 1 x 5 mg	34,8 – 52,0	104,4 x 50 mg + 34,8 x 5 mg – 156 x 50 mg + 52 x 5 mg
Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben)					
Panobinostat	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	48 – 96	48 x 20 mg – 96 x 20 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 2,5 mg	32 – 48	32 x 2,5 mg – 48 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	64 – 96	64 x 20 mg – 96 x 20 mg
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)					
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	243,6	243,6 x 4mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 2,5 mg	50,8	50,8 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	101,6	101,6 x 20 mg
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)					
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 mg
Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (nur für Personen nach 1 Vortherapie, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind; nach Erreichen einer Remission)					
	einmalig				
Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation (nur für Personen nach 1 Vortherapie, die für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind; nach Erreichen einer Remission)					
	einmalig				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke

ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Stationäre Behandlungen:

Die Kosten einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation können nicht beziffert werden, da die infrage kommenden DRGs Plasmozytome, wozu auch das multiple Myelom gehört, ausschließen.

Berechnungs-jahr	DRG	Mittlere Verweildauer [d]	DRG-Bewertungsrelation (Hauptabteilung)	Bundesbasisfallwert	Pflegeerlösbewertungsrelation	Pflegeentgeltwert	Fallpauschalenerlös	Pflegeerlös	Summe Fallpauschalenerlös und Pflegeerlös
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation									
Keine Angabe möglich									
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation									
2025	A15D	19	3,823	4 394,22 €	1,0538	250 €	16 799,10 €	5 005,55 €	21 804,65 €
2025	A42C	4,2	0,809	4 394,22 €	0,843	250 €	3 554,92 €	885,15 €	4 440,07 €

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ciltacabtagen autoleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	285 000 €	0 € ¹⁰	285 000 €

¹⁰ Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,37 €	1,77 €	8,26 €	175,34 €
Carfilzomib 10 mg	1 PIF	197,03 €	1,77 €	10,28 €	184,98 €
Carfilzomib 30 mg	1 PIF	568,43 €	1,77 €	30,84 €	535,82 €
Carfilzomib 60 mg	1 PIF	1 125,54 €	1,77 €	61,69 €	1 062,08 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	6 PIJ	142,80 €	1,77 €	7,28 €	133,75 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	84,44 €	1,77 €	9,25 €	73,42 €
Cyclophosphamid 200 mg	10 PIJ	69,60 €	1,77 €	3,23 €	64,60 €
Daratumumab 1 800 mg	1 ILO	5 953,27 €	1,77 €	0,00 €	5 951,50 €
Dexamethason 4 mg ¹¹	10 ILO	16,92 €	1,77 €	0,44 €	14,71 €
Dexamethason 8 mg ¹¹	100 TAB	123,41 €	1,77 €	8,87 €	112,77 €
Dexamethason 20 mg ¹¹	10 TAB	32,42 €	1,77 €	0,00 €	30,65 €
Dexamethason 20 mg ¹¹	20 TAB	54,09 €	1,77 €	0,00 €	52,32 €
Dexamethason 20 mg ¹¹	50 TAB	118,88 €	1,77 €	0,00 €	117,11 €
Dexamethason 40 mg ¹¹	50 TAB	188,03 €	1,77 €	0,00 €	186,26 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 20 mg	1 IFK	721,49 €	1,77 €	89,87 €	629,85 €
Pegyliertes liposomales Doxorubicin 50 mg	1 IFK	1 778,90 €	1,77 €	224,69 €	1 552,44 €
Elotuzumab 400 mg	1 PIK	1 557,91 €	1,77 €	85,68 €	1 470,46 €
Isatuximab 100 mg	1 IFK	333,96 €	1,77 €	17,86 €	314,33 €
Isatuximab 500 mg	1 IFK	1 621,58 €	1,77 €	89,32 €	1 530,49 €
Melphalan 50 mg	1 TRS	50,49 €	1,77 €	2,17 €	46,55 €
Panobinostat 20 mg	6 HKP	4 656,41 €	1,77 €	262,64 €	4 392,00 €
Pomalidomid 4 mg	21 HKP	2 752,90 €	1,77 €	131,94 €	2 619,19 €
Prednisolon 5 mg ¹¹	100 TAB	15,43 €	1,77 €	0,33 €	13,33 €
Prednisolon 50 mg ¹¹	50 TAB	31,44 €	1,77 €	1,59 €	28,08 €
Prednison 5 mg ¹¹	100 TAB	16,74 €	1,77 €	0,43 €	14,54 €
Prednison 50 mg ¹¹	50 TAB	68,06 €	1,77 €	4,49 €	61,80 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Tab: 15. April 2025

¹¹ Festbetrag

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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede 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.

Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion unter CAR-T-Zell-Therapie

Vor der Gabe der CAR-T-Zellen soll laut Fachinformation von Ciltacabtagen autoleucel eine lymphozytendepletierende Chemotherapie verabreicht werden. Hierfür sollen Cyclophosphamid ($300 \text{ mg/m}^2 = 573 \text{ mg}$) und Fludarabin ($30 \text{ mg/m}^2 = 57,3 \text{ mg}$) täglich über 3 Tage verabreicht werden, wobei die Infusion von Ciltacabtagen autoleucel 5 bis 7 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

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

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Ciltacabtagen autoleucel eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind nicht für alle Therapieoptionen (der zweckmäßigen Vergleichstherapie) erforderlich. Da ein regelhafter Unterschied hinsichtlich der Tests auf mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, werden die entsprechenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss dargestellt.

Die Diagnostik zum Ausschluss einer Hepatitis C erfordert sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte¹². Das HCV-Screening basiert auf der Bestimmung von Anti-HCV-Antikörpern. In bestimmten Fallkonstellationen kann es zur Sicherung der Diagnose einer HCV-Infektion erforderlich sein, die positiven Anti-HCV-Antikörper-Befunde parallel oder nachfolgend durch einen HCV-RNA-Nachweis zu verifizieren.

Bei einer Therapie mit Pomalidomid und Daratumumab sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird.

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich¹³. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine

¹² S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion; AWMF-Register-Nr.: 021/012 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-012l_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_2018-07.pdf

¹³ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

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. 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.

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>Ciltacabtagen autoleucel</i>							
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Cyclophosphamid i.v. 300 mg/m ² = 573 mg	10 PIJ zu 200 mg	69,60 €	1,77 €	3,23 €	64,60 €	3,0	64,60 €
Fludarabin i.v. 30 mg/m ² = 57,3 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	1,77 €	5,09 €	111,68 €	3,0	670,08 €
<i>Prämedikation</i>							
Paracetamol 500 - 1 000 mg, p.o. ^{11,14}	10 TAB x 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	1,0	2,68 € –
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		3,01 €
Dimetinden 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO x 4 mg	26,24 €	1,77 €	7,02 €	17,45 €	1,0	17,45 €
HBV-Screening							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €

¹⁴ Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500 – 1 000 mg zurückgegriffen.

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
HCV-Screening							
Hepatitis-C HCV-Antikörper Status (GOP 32618)	-	-	-	-	9,02 €	1,0	9,02 €
HIV-Screening							
Humanes Immundefizienz-Virus-(HIV)-1- und HIV-2-Antikörper (GOP-Ziffer 32575)	-	-	-	-	4,09 €	1,0	4,09 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason							
<i>Prämedikation</i>							
Dexamethason 20 mg, p.o. ¹¹	50 TAB x 20 mg	118,88 €	1,77 €	0,00 €	117,11 €	21,0	49,19 €
Paracetamol 500 - 1 000 mg, ^{11,14} p.o.	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	21,0	3,31 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		– 6,32 €
Dimetinden 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO x 4 mg	26,24 €	1,77 €	7,02 €	17,45 €	21,0	146,58 €
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason							
<i>Prämedikation</i>							
Dexamethason 40 mg, p.o. ¹¹	50 TAB x 40 mg	188,03 €	1,77 €	0,00 €	186,26 €	23,0	85,68 €
Paracetamol 500 - 1 000 mg, p.o. ^{11,14}	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	23,0	3,62 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		– 6,92 €
Dimetinden 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO x 4 mg	26,24 €	1,77 €	7,02 €	17,45 €	23,0	160,54 €
Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason							
Dexamethason 20 mg, p.o. ¹¹	50 TAB x 20 mg	118,88 €	1,77 €	0,00 €	117,11 €	21,0	49,19 €
Dexamethason 40 mg, p.o. ¹¹	50 TAB x 40 mg	188,03 €	1,77 €	0,00 €	186,26 €	2,0	7,45 €
Paracetamol	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	23,0	3,62 € –

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
500 - 1 000 mg, p.o. ^{11,14}	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		6,92 €
Dimetinden 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO x 4 mg	26,24 €	1,77 €	7,02 €	17,45 €	23,0	160,54 €
Daratumumab Monotherapie							
Prämedikation							
Methylprednisolon 60 mg - 100 mg, i.v.	3 PLH x 32 mg	26,14 €	1,77 €	6,73 €	17,64 €	23,0	270,48 € – 540,96 €
Postmedikation							
Methylprednisolon 20 mg, p.o. ¹¹	100 TAB x 4 mg	29,35 €	1,77 €	1,43 €	26,15 €	46,0	42,91 €
	100 TAB x 16 mg	73,84 €	1,77 €	4,95 €	67,12 €		
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason							
Prämedikation in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason							
Dexamethason 8 mg, i.v. ¹¹	10 ILO x 8 mg	20,38 €	1,77 €	0,72 €	17,89 €	19,0	33,99 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	5 ILO x 4 mg	26,24 €	1,77 €	7,02 €	17,45 €	19,0	132,62 €
Famotidin 20 mg, p.o. ¹¹	100 FTA x 20 mg	20,18 €	1,77 €	0,70 €	17,71 €	19,0	3,36 €
Paracetamol 500 – 1 000 mg, p.o. ^{11,14}	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	19,0	2,99 € – 5,72 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		
Daratumumab, Pomalidomid							
HBV-Screening							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €

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
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; ILO = Injektionslösung; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PLH = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; TAB = 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.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie

aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene

Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens eine vorhergehende Therapie erhalten haben, während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und refraktär gegenüber Lenalidomid sind; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor

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

Referenzen:

Fachinformation zu Ciltacabtagen autoleucel (Carvykti); Carvykti Infusionsdispersion;
Stand: Juli 2024

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 27. November 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel beim G-BA eingereicht.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Januar 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Bewertungsverfahren bestimmt.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. November 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ciltacabtagen autoleucel beauftragt. Die für das Bewertungsverfahren bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde dem IQWiG in Ergänzung zum Schreiben vom 29. November 2024 am 9. Januar 2025 übermittelt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Februar 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. März 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. März 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 7. April 2025 statt.

Mit Schreiben vom 8. April 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. April 2025 übermittelt.

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 Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Mai 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Mai 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Januar 2025	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. April 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. April 2025 29. April 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	15. Mai 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL
--------	--------------	--

Berlin, den 15. Mai 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken