

Zusammenfassende Dokumentation

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

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

Vom 15. Mai 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	51
4.	Verfahrensablauf	51
5.	Beschluss	53
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	72
B.	Bewertungsverfahren	73
1.	Bewertungsgrundlagen	73
2.	Bewertungsentscheidung.....	73
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73
2.2	Nutzenbewertung	73
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	74
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	75
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	81
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	82
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	82

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	84
5.1	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH/ Johnson & Johnson	84
5.2	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	191
5.3	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	216
5.4	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH	247
5.5	Stellungnahme der Amgen GmbH	253
5.6	Stellungnahme der AkdÄ.....	260
5.7	Stellungnahme der Roche Pharma AG	291
5.8	Stellungnahme des vfa	299
5.9	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	303
5.10	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	340
5.11	Stellungnahme der DGHO, DSMM und GMMG	350
D.	Anlagen	379
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	379
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	401

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Triplett-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 Triplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben),
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben),
- Daratumumab Monotherapie (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- 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 Triplett- 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 Vortherapien erhalten haben),

- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (nur für Personen nach einer Vortherapie, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind; nach Erreichen einer Remission)
- und
- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation² (nur für Personen nach einer Vortherapie, 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

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.

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).

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 Vorthapien

Bezüglich der rezidierten / refraktären Erkrankungssituation nach ein bis drei Vorthapien 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 Vorthapien erhalten haben. Die Einschränkung auf Erwachsene, die mindestens vier Vorthapien 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

Hinsichtlich des Stellenwerts von Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason geht aus Metaanalysen, die aus der systematischen Evidenzrecherche

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

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 rezidiviertem 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 multiplen 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 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

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 krebspezifischen 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 krebspezifischen 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 Prüferärztin oder der Prüferarzt 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 rezidiertem 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 rezidiertem 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 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:

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 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; 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 multiplem 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 rezidiertem 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				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<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 Vorthérapien 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
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vorthérapien 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 Vorthérapien 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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<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
<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

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
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 <u>Zyklus 3-6:</u> Tag 1, 15 <u>Ab Zyklus 7:</u> Tag 1 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>Zyklus 1-2:</u> 4 <u>Zyklus: 3-6:</u> 2 <u>ab Zyklus 7:</u> 1	23,0
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>				

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

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
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
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,</u> <u>16:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	6	78,0
Dexamethason p.o. / i.v.	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15,</u> <u>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

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
Prednison	Tag 1 – 4 eines 28 – 42-Tage- Zyklus	8,7 – 13,0	4	34,8 – 52,0

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
<i>Pomalidomid 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>				
Pomalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
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 verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

- 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

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ciltacabtagen autoleucel					
Ciltacabtagen autoleucel	≤ 100 kg: 0,5 – 1 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg KG	0,5 – 1 x 10 ⁶ /kg	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel
	> 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	1. Zyklus Tag 1, 2 20 mg/m ² danach 56 mg/m ²	1. Zyklus Tag 1, 2 38,2 mg danach 107 mg	1. Zyklus Tag 1, 2 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	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104,0	104 x 20 mg
Cyclophosphamid Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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
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 1, 2 20 mg/m ² danach 56 mg/m ²	1. Zyklus Tag 1, 2 38,2 mg danach 107 mg	1. Zyklus Tag 1, 2 1 x 10 mg + 1 x 30 mg danach	78,0	154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg		
Dexamethason	<u>Tag 1,2, 8, 9, 15, 16</u> 20 mg <u>Tag 22</u> 40 mg	<u>Tag 1,2, 8, 9, 15, 16</u> 20 mg <u>Tag 22</u> 40 mg	<u>Tag 1,2, 8, 9, 15, 16</u> 1 x 20 mg <u>Tag 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> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 10 mg/kg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1:</u> 20 mg/kg	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 777 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1:</u> 1 554 mg	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 2 x 400 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 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> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1:</u> 28 mg <u>Tag 8, 15, 22:</u> 40 mg	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1</u> 28 mg <u>Tag 8, 15, 22:</u> 40 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
<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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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 + 52 x 5 mg
Prednisolon	<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 + 52 x 5 mg
<i>Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>					
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
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)</i>					
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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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 Triplett-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.

Berechnungsjahr	DRG	Mittlere Verweildauer [d]	DRG-Bewertungsrelation (Hauptabteilung)	Bundesbasisfallwert	Pflegeerlös-bewertungsrelation	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-Taxe: 15. April 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang

¹¹ Festbetrag

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 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.

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

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 €
<i>HBV-Screening</i>							
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 €
<i>HCV-Screening</i>							
Hepatitis-C HCV-Antikörper Status (GOP 32618)	-	-	-	-	9,02 €	1,0	9,02 €
<i>HIV-Screening</i>							
Humanes Immundefizienz-	-	-	-	-	4,09 €	1,0	4,09 €

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
Virus-(HIV)-1- und HIV-2-Antikörper (GOP-Ziffer 32575)							
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>							
<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 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>							
<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 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>							
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 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 €
<i>Daratumumab Monotherapie</i>							
<i>Prämedikation</i>							
Methylprednisolon	3 PLH x 32 mg	26,14 €	1,77 €	6,73 €	17,64 €	23,0	270,48 € – 540,96 €

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
60 mg - 100 mg, i.v.							
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 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		– 5,72 €
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

5. Beschluss

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 mindestens 1 Vortherapie, refraktär gegenüber Lenalidomid)

Vom 15. Mai 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Mai 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 3. April 2025 (BAnz AT 18.06.2025 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Ciltacabtagen autoleucel in der Fassung des Beschlusses vom 17. August 2023 (BAnz AT 11.09.2023 B1) werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ciltacabtagen autoleucel wie folgt ergänzt:**

Ciltacabtagen autoleucel

Beschluss vom: 15. Mai 2025

In Kraft getreten am: 15. Mai 2025

BAnz AT 01.07.2025 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. April 2024):

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. Mai 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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 Triplett-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 Triplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben),
 - Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben),
 - Daratumumab Monotherapie (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- 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 Triplett- 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 Vortherapien erhalten haben),
 - Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (nur für Personen nach einer Vortherapie, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind; nach Erreichen einer Remission)
- und
- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation¹ (nur für Personen nach einer Vortherapie, die für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind; nach Erreichen einer Remission)

¹ 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).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ciltacabtagen autoleucel gegenüber DPd oder PVd:

- 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.

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

- 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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; im Detail überwiegend Nachteile bei spezifischen UEs
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-116) und dem Addendum (A25-48), sofern nicht anders indiziert.

Offene randomisierte Phase III-Studie CARTITUDE-4

- Ciltacabtagen autoleucel versus individualisierte Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd
- Erwachsene mit ein bis drei Vortherapien
- Vierter Datenschnitt: 1. Mai 2024, finale präspezifizierte Analyse für progressionsfreies Überleben, präspezifizierte zweite Interimsanalyse für das Gesamtüberleben

Mortalität

Endpunkt	Ciltacabtagen autoleucel		Individualisierte Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesamtüberleben					
	208	n. e. 50 (24,0)	211	n. e. [37,75; n. b.] 83 (39,3)	0,55 [0,39; 0,79]; < 0,001 ^b
		Überlebensrate in Prozent [95 %-KI] ^c		Überlebensrate in Prozent [95 %-KI] ^c	
Zu Studienmonat 6	208	91,3 [86,6; 94,5]	211	94,2 [90,1; 96,7]	-
Zu Studienmonat 12	208	84,1 [78,4; 88,4]	211	83,6 [77,9; 88,0]	-
Zu Studienmonat 18	208	82,2 [76,3; 86,8]	211	74,4 [67,9; 79,8]	-
Zu Studienmonat 24	208	78,8 [72,6; 83,8]	211	66,2 [59,3; 72,2]	-
Zu Studienmonat 30	208	76,2 [69,6; 81,6]	211	63,3 [56,1; 69,6]	-
Zu Studienmonat 36	208	76,2 [69,6; 81,6]	211	53,1 [39,6; 65,0]	-

Morbidität

Endpunkt	Ciltacabtagen autoleucel		Individualisierte Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^c					
	208	n. e. [34,50; n. e.] 89 (42,8)	211	11,79 [9,66; 14,00] 153 (72,5)	0,39 [0,30; 0,51]; < 0,0001
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30	Keine geeigneten Daten ^d				
PGIS	Keine geeigneten Daten ^d				
Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire (MySIIm-Q)	Keine geeigneten Daten ^d				
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS	Keine geeigneten Daten ^d				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ciltacabtagen autoleucel		Individualisierte Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^a
EORTC QLQ-C30					
	Keine geeigneten Daten ^d				

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ciltacabtagen autoleucel		Individualisierte Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (UEs, ergänzend dargestellt) ^e					
	208	0,20 [0,13; 0,26] 208 (100)	208	0,13 [0,07; 0,20] 208 (100)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ^e					
	208	9,86 [5,62; 15,57] 139 (66,8)	208	19,48 [12,42; 25,23] 99 (47,6)	1,25 [0,96; 1,63]; 0,103
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) ^e					
	208	0,72 [0,56; 0,76] 203 (97,6)	208	0,69 [0,49; 0,72] 202 (97,1)	0,93 [0,75; 1,14]; 0,455
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ^f					
	208	n. e. 6 (2,9)	208	n. e. [37,19; n. b.] 44 (21,2)	0,47 [0,18; 1,21]; 0,116
PRO-CTCAE					
	Keine geeigneten Daten ^d				
Spezifische unerwünschte Ereignisse ^e					
Zytokin-Freisetzungssyndrom	Keine geeigneten Daten ^g				
schwere neurologische Toxizität (SUE, SOC Erkrankungen des Nervensystems) ^e	208	n. e. 26 (12,5)	208	n. e. 6 (2,9)	3,38 [1,38; 8,29]; 0,008
Infusionsbedingte Reaktionen	Keine geeigneten Daten ^g				
schwere Infektionen (SUE, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) ^e	208	n. e. [31,57; n. b.] 84 (40,4)	208	n. e. [24,81; n. b.] 63 (30,3)	0,95 [0,68; 1,34]; 0,779
sekundäre Malignome	Keine geeigneten Daten ^g				

Endpunkt	Ciltacabtagen autoleucel		Individualisierte Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^a
Kopfschmerzen (PT, UEs) ^e	208	n. e. 58 (27,9)	208	n. e. 27 (13,0)	3,09 [1,87; 5,10]; < 0,001
Schlaflosigkeit (PT, UEs) ^e	208	n. e. 23 (11,1)	208	n. e. 55 (26,4)	0,43 [0,26; 0,70]; < 0,001
Thrombozytopenie (PT, schwere UEs, CTCAE-Grad 3 oder 4) ^e	208	n. e. [5,95; n. b.] 89 (42,8)	208	n. e. 41 (19,7)	2,49 [1,70; 3,64]; < 0,001
Anämie (PT, schwere UEs, CTCAE-Grad 3 oder 4) ^e	208	n. e. 80 (38,5)	208	n. e. 33 (15,9)	2,88 [1,90; 4,37]; < 0,001
Lymphopenie (PT, schwere UEs, CTCAE-Grad 3 oder 4) ^e	208	n. e. 46 (22,1)	208	n. e. 25 (12,0)	2,02 [1,22; 3,33]; 0,006
Leukopenie (PT, schwere UEs, CTCAE-Grad 3 oder 4) ^e	208	n. e. 27 (13,0)	208	n. e. 10 (4,8)	2,75 [1,33; 5,69]; 0,006
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs, CTCAE-Grad 3 oder 4) ^e	208	n. e. 33 (15,9)	208	n. e. 15 (7,2)	2,47 [1,30; 4,69]; 0,006
Hypogammaglobulinämie (PT, schwere UEs, CTCAE-Grad 3 oder 4) ^e	208	n. e. [8,02; n. b.] 12 (5,8)	208	n. e. 2 (1,0)	52,86 [5,41; 516,19]; < 0,001
^a HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Vergleichstherapie nach Wahl der Prüferin oder des Prüfers (DPd vs. PVd), ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (eine vs. zwei oder drei) ^b p-Wert: Log-Rang-Test, stratifiziert nach Vergleichstherapie nach Wahl der Prüferin oder des Prüfers (DPd vs. PVd), ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (eine vs. zwei oder drei) ^c Angaben aus dem Assessment Report der Europäischen Zulassungsbehörde (EPAR) zu Carvykti vom 22. Februar 2024 ^d Patientenberichtete Endpunkte sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da in relevanten Abschnitten der CAR-T-Zelltherapie im Interventionsarm keine Erhebung erfolgte und ein fairer Vergleich mit der Kontrollgruppe somit nicht möglich ist.					

Endpunkt	Ciltacabtagen autoleucel		Individualisierte Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^a

^e Daten aus der Sensitivitätsanalyse 1 aus dem Addendum des IQWiG (A25-48), es gehen UEs, SUEs und schwere UEs bis zum Ende der maximalen Beobachtungsdauer ein, in der eine vollständige Erhebung aller Ereignisse für die einzelnen Patientinnen und Patienten erfolgte.

^f Abbruch mindestens einer Therapiekomponente; im Interventionsarm sind nur Ereignisse bis zur Infusion von Ciltacabtagen autoleucel erfasst, die zum Abbruch mindestens einer Therapiekomponente der Brückentherapie führten.

^g Keine geeigneten Daten, da unklar ist, inwiefern die UEs von besonderem Interesse systematisch anhand einer präspezifizierten Liste erhoben wurden. Darüber hinaus ist die bisherige Beobachtungsdauer für sekundäre Malignome zu kurz.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); DPd = Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; EORTC = European Organisation for Research and Treatment; HR = Hazard Ratio; ISS = International Staging System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PGIS = Patient's global Impression of Severity; PRO-CTCAE = Patient-reported Outcomes Version of the CTCAE; PT = bevorzugter Begriff; PVd = Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

- 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

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

- 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

circa 1 180 bis 2 460 Patientinnen und Patienten

- 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

circa 1 100 bis 1 180 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

- 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	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ciltacabtagen autoleucel ^{3,4,5}	285 000 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	778,41 € – 778,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von	
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>	
Bortezomib	5 610,88 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	17 458,32 €
Gesamt	23 069,20 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>	
Bortezomib	2 805,44 € – 5 610,88 €
Dexamethason	104,64 € – 169,43 €
Gesamt	2 910,08 € – 5 780,31 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Carfilzomib	150 998,96 €
Dexamethason	243,59 €
Gesamt	151 242,55 €
<i>Cyclophosphamid als Monotherapie (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>	
Cyclophosphamid	579,58 € – 5 247,18 €
<i>Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>	
Cyclophosphamid	Nicht bezifferbar

³ Ciltacabtagen autoleucel wird einmalig angewendet.

⁴ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Carvykti.

⁵ Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 des Arzneimittelgesetzes ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Dexamethason	Nicht bezifferbar
Gesamt	Nicht bezifferbar
<i>Daratumumab Monotherapie (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>	
Daratumumab	136 884,50 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	323,88 € – 594,36 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd)</i>	
Daratumumab	136 884,50 €
Pomalidomid	34 049,47 €
Dexamethason	108,03 €
Gesamt	171 042,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	260,33 € – 263,63 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Daratumumab	124 981,50 €
Bortezomib	5 610,88 €
Dexamethason	147,76 €
Gesamt	130 740,14 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	209,57 € – 212,58 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>	
Daratumumab	136 884,50 €
Carfilzomib	150 998,96 €
Dexamethason	174,49 €
Gesamt	288 057,95 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	231,29 € – 234,59 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mindestens zwei Vortherapien)</i>	
Elotuzumab	88 227,60 €
Pomalidomid	34 049,47 €
Dexamethason	188,86 €
Gesamt	122 465,93 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	183,45 € – 186,18 €

<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mindestens zwei Vortherapien)</i>	
Isatuximab	69 257,44 €
Pomalidomid	34 049,47 €
Dexamethason	193,71 €
Gesamt	103 500,62 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10,49 €
<i>Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>	
Isatuximab	69 257,44 €
Carfilzomib	150 998,96 €
Dexamethason	639,61 €
Gesamt	220 896,01 €
<i>Melphalan Monotherapie (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>	
Melphalan	605,15 €
<i>Melphalan in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>	
Melphalan	404,99 € – 605,15 €
Prednison	134,10 € – 200,38 €
Gesamt	539,09 € – 805,53 €
Prednisolon	63,27 € – 94,54 €
Gesamt	468,26 € – 699,69 €
<i>Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd, nur für Personen, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>	
Panobinostat	35 136,00 € – 70 272,00 €
Bortezomib	5 610,88 € – 8 416,32 €
Dexamethason	169,43 € – 234,22 €
Gesamt	40 916,31 € – 78 922,54 €
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd, nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)</i>	
Pomalidomid	30 382,60 €
Bortezomib	8 907,27 €
Dexamethason	237,97 €
Gesamt	39 527,84 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10,49 €

<i>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)</i>	
Pomalidomid	34 049,47 €
Dexamethason	193,71 €
Gesamt	34 243,18 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10,49 €
<i>Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (nur für Personen nach einer Vortherapie, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind; nach Erreichen einer Remission)</i>	
Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation	26 244,72 €
<i>Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation (nur für Personen nach einer Vortherapie, die für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind; nach Erreichen einer Remission)</i>	
Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation	Nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Ciltacabtagen autoleucel: Lymphozytendepletion</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	32,0	3 200 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	Tag 4 21-Tage-Zyklus	8,0	800 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	16,0 – 32,0	1 600 € - 3 200 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	6	78,0	7 800 €
<i>Cyclophosphamid Monotherapie (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	13,0 – 365,0	1 300 € – 36 500 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	32,0	3 200 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	6	78,0	7 800 €

	zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung				
<i>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mindestens zwei Vortherapien)</i>					
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>1. - 2. Zyklus:</u> 4 <u>ab 3. Zyklus:</u> 1	19,0	1 900 €
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mindestens zwei Vortherapien)</i>					
Isatuximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>1. Zyklus:</u> 4 <u>ab 2. Zyklus:</u> 2	28,0	2 800 €
<i>Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>					
Isatuximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>1. Zyklus:</u> 4 <u>ab 2. Zyklus:</u> 2	28,0	2 800 €
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	6	78,0	7 800 €
<i>Melphalan Monotherapie (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>					
Melphalan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	13,0	1 300 €
<i>Melphalan in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>					
Melphalan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	8,7 – 13,0	870 € - 1 300 €

<i>Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben)</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1. – 8. Zyklus: 4 9. - 16. Zyklus: 2	32 – 48	3 200 € – 4 800€
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd, nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1. - 8. Zyklus: 4 ab 9. Zyklus: 2	50,8	5 080 €

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

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

- 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.

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Mai 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Mai 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 01.07.2025 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2025&edition=BAnz+AT+01.07.2025>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. November 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Wirkstoff eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. März 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 25. April 2025 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ciltacabtagen autoleucel (Neues Anwendungsgebiet / Neubewertung Orphan > 30 Mio: Multiples Myelom, nach mind. 1 Vorthherapie, refraktär gegenüber Lenalidomid)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.03.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.03.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO;
Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO;
Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze);
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-12-01-D-1074)

Modul 1

(PDF 709,88 kB)

Modul 2

(PDF 488,79 kB)

Modul 3

(PDF 1,17 MB)

Modul 4

(PDF 27,11 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1088/>

03.03.2025 - Seite 1 von 5

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,55 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ciltacabtagen autoleucel (Carvykti)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ciltacabtagen autoleucel:

- Eine patientenindividuelle 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
 - Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
 - Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mind. 2 Vortherapien)
 - Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mind. 2 Vortherapien)
 - Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)
 - 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)
 - 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 mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)
 - Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)
 - Daratumumab-Monotherapie (nur für mind. 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 mind. 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 mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben)
 - Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (nur für Personen nach 1 Vortherapie, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind; nach Erreichen einer Remission)
 - Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation (nur für Personen nach 1 Vortherapie, die für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind; nach Erreichen einer Remission)

unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1088/>

03.03.2025 - Seite 2 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ciltacabtagen autoleucel (Neues Anwendungsgebiet / Neubewertung Orphan > 30 Mio: Multi-Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Eignung für eine Stammzelltransplantation.

Stand der Information: Januar 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.03.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,45 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 250,57 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.03.2025
 - Mündliche Anhörung: 07.04.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.03.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

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

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.03.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ciltacabtagen autoleucel - 2024-12-01-D-1074*. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 07.04.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.03.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Ciltacabtagene autoleucel (Multiples Myelom) – Aussetzung des

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1088/>

03.03.2025 - Seite 4 von 5

[Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ciltacabtagen autoleucl \(Neues Anwendungsgebiet / Neubewertung Orphan > 30 Mio: Multi](#)

[Verfahrens der Nutzenbewertung](#)

Beschlussdatum: 18.07.2024

Inkrafttreten: mit Beschlussdatum

Beschluss veröffentlicht: [BAnz AT 08.11.2024 B2](#)

Beschlusstext

(PDF 644,90 kB)

Tragende Gründe zum Beschluss

(PDF 100,78 kB)

[Details zu diesem Beschluss](#)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.02.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. April 2025 um 11:31 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH/ Johnson & Johnson	24.03.2025
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	20.03.2025
Pfizer Pharma GmbH	21.03.2025
Gilead Sciences GmbH	24.03.2025
Amgen GmbH	24.03.2025
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	24.03.2025
Roche Pharma AG	24.03.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.03.2025
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	24.03.2025
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	24.03.2025
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)	25.03.2025

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Johnson & Johnson / Janssen-Cilag GmbH						
Hr. Dr. Sindern	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Keuchel	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Hilgard	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Jakobs	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Hr. Pütz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Brose	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Pfizer Pharma GmbH						
Fr. Blaurock	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Kaulfuss	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Gilead Sciences GmbH						
Fr. Dr. Reimeir	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Amgen GmbH						
Hr. Dr. Stolpe	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Fr. Dr. Floßmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Hr. PD Dr. Fetscher	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wiedemann	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Behra	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Riplinger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Pedretti	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. MacDonald	ja	nein	nein	nein	nein	ja
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Wellmann-Pichler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Zader	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO; DSM; GMMG						
Hr. Prof. Dr. Scheid	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Goldschmidt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Knop	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Einsele	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Fr. Prof. Dr. Weisel	nein	ja	ja	ja	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH/ Johnson & Johnson

Datum	24.03.2025
Stellungnahme zu	Ciltacabtagene autoleucel/ Carvykti® Vorgangsnummer D-1074
Stellungnahme von	<i>Johnson & Johnson</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) hat am 03.03.2025 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Ciltacabtagene autoleucel/ Carvykti® (Neues Anwendungsgebiet, Neubewertung nach Fristablauf, Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze: Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, refraktär gegenüber Lenalidomid, Vorgangsnummer 2024-12-01-D-1074) veröffentlicht (1). Ciltacel ist zugelassen bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiples Myelom, die zuvor bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator (IMiD) und einen Proteasom-Inhibitor (PI), und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind (2). Johnson & Johnson (J&J) nimmt als Hersteller von Ciltacel Stellung. Auf die nachfolgenden Punkte wird im Rahmen dieser Stellungnahme zur IQWiG Nutzenbewertung im Besonderen eingegangen: 1. Die Umsetzung der zVT als patientenindividuelle Therapie ist in der Studie CARTITUDE-4 adäquat Innerhalb der Studie CARTITUDE-4 erlaubt die patientenindividuelle Wahl zwischen DPd und PVd eine adäquate Umsetzung der zVT. Es ist aufgrund der Prüfarztentscheidung davon auszugehen, dass für die in die Studie CARTITUDE-4 eingeschlossenen Patienten DPd oder PVd eine bevorzugte Therapie darstellt, sodass die Patienten in der Studie leitlinienkonform und dem aktuellen Versorgungsstandard entsprechend adäquat behandelt wurden.	Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> 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 Ciltacabtagene autoleucel.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der Leitlinie werden vorrangig DPd und PVD bei Patienten, die mit einem PI vorbehandelt und Lenalidomid-refraktär sind, empfohlen. In der Versorgungsrealität ist daher für nahezu alle Patienten im Anwendungsgebiet von Ciltacel die patientenindividuelle Wahl zwischen DPd und PVD eine leitlinienkonforme und geeignete Wahl. Durch die Möglichkeit zur patientenindividuellen Wahl zwischen DPd und PVD als Kontrolltherapie in der CARTITUDE-4 ist daher von einer adäquaten Umsetzung der patientenindividuellen Therapie auszugehen. Insgesamt ergibt sich keine Unsicherheit bezüglich der Umsetzung der patientenindividuellen Therapie innerhalb der Studie CARTITUDE-4 im vorliegenden Anwendungsgebiet, welche das Ausmaß oder Aussagesicherheit des Zusatznutzens in Frage stellen. 2. Ergänzende Analysen zeigen, dass keine Unsicherheit in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für die Nutzenbewertung besteht J&J reicht mit der schriftlichen Stellungnahme umfangreiche Informationen zur Erhebung und ergänzende Sensitivitätsanalysen zu den Auswertungen der Nebenwirkungen gemäß dem vom IQWiG in der Nutzenbewertung vorgeschlagenen Vorgehen ein. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind konsistent zu den im Dossier präsentierten Ergebnissen. Insbesondere unter Berücksichtigung einer potenziellen Verzerrung der Sensitivitätsanalysen zuungunsten von Ciltacel ergeben sich aus den Ergebnissen sowohl auf Gesamtebene als auch auf Ebene der SOC- und PT-Auswertungen robuste Ergebnisse und keine Unsicherheiten für die Bewertung der Verträglichkeitsendpunkte. Die vorliegenden Auswertungen sind adäquat zur Beurteilung der	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. <u>Nebenwirkungen</u> 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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verträglichkeit und ergeben weder ein Nutzen noch ein Schaden in der Kategorie Verträglichkeit. 3. Ergänzende Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten bestätigen die Eignung der im Dossier durchgeführten Analysen zur Bewertung des Zusatznutzens in den Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität J&J reicht mit der schriftlichen Stellungnahme umfangreiche Informationen und ergänzende Sensitivitätsanalysen zu den Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte ein. Die Erhebungszeitpunkte der patientenberichteten Endpunkte (<i>patient-reported outcomes, PRO</i>) in der Studie CARTITUDE-4 in den Behandlungsarmen reflektieren die verschiedenen Therapieabschnitte	Erhebung aller Ereignisse der Beginn einer Folgetherapie berücksichtigt, je nachdem, was zuerst eintritt. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen der Sensitivitätsanalyse 1 herangezogen. <i>Fazit zu den Nebenwirkungen</i> 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. <u>Patientenberichtete Endpunkte</u> 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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der unterschiedlichen Behandlungsmodi zwischen den Studienarmen und erlauben einen aussagekräftigen Vergleich. Die ergänzend eingereichten Sensitivitätsanalysen (Responder- sowie MMRM-Analysen) der patientenberichteten Endpunkte bestätigen die Aussagen der mit dem Dossier eingereichten Auswertungen und zeigen konsistente Vorteile von Ciltacel. Die im Dossier eingereichten Analysen sind geeignet für Aussagen zur Bewertung des Zusatznutzens in den Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität.	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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4. Auf Basis der Studie CARTITUDE-4 können Aussagen zum Zusatznutzen von Ciltacel unabhängig von der Anzahl vorheriger Therapien getroffen werden Aus Sicht von J&J kann die Studie für das gesamte Anwendungsgebiet unabhängig von der Anzahl vorheriger Therapien herangezogen werden. In der aktuellen Versorgungsrealität ist die Anzahl der Vortherapien im Gegensatz zu Art der Vortherapie und Refraktäritätsstatus ein nachrangiges Kriterium bei der Wahl der patientenindividuellen Rezidivtherapie. In der Studie CARTITUDE-4 liegen keine Effektmodifikationen in der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ciltacel nach der Anzahl der vorangegangenen Therapien vor. Auch in der die Erstzulassung von Ciltacel begründenden Studie CARTITUDE-1 lagen keine Wirksamkeits- und	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. Aufgrund der im Abschnitt „EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen“ erläuterten Limitationen bezüglich der Erhebungszeitpunkte für die PROs, werden die Auswertungen zum PGIS, EQ-5D VAS, MySIm-Q – Total Symptom Score und Total Impact Score, sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. <u>Limitation der Datengrundlage:</u> 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.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verträglichkeitsunterschiede zwischen Patienten mit 3 Vortherapien und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien vor. Das Heranziehen der Studie CARTITUDE-4 für die Bewertung des Zusatznutzens im gesamten Anwendungsgebiet steht zudem in Einklang mit der bisherigen Spruchpraxis des G-BA in früheren Nutzenbewertungsverfahren im rezidierten Multiplen Myelom. Die ergänzend dargestellte Evidenz aus den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion bestätigt die Ergebnisse der RCT CARTITUDE-4. Für die Patienten im Anwendungsgebiet besteht der Vorteil im gesamten Anwendungsgebiet unabhängig von der Anzahl vorheriger Therapien. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie. 5. Weitere Themen zu denen Stellung genommen wird: - 5.1 Brückentherapie ist für alle Patienten im Ciltacel-Arm angezeigt gewesen - 5.2. Eine Hochdosistherapie mit autologer oder allogener SZT ist aus Sicht von J&J keine zVT-Option - 5.3 Der MySI-m-Q ist ein valides Instrument zur Erhebung patientenberichteter Symptomatik und Lebensqualität	<u>Bewertung des Zusatznutzens:</u> 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) <u>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</u> a2) <u>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</u> Zu Patientengruppe a1) Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ciltacabtagen autoleucel, dessen Ausmaß

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.34, Z. 14ff	1. Die Umsetzung der zVT als patientenindividuelle Therapie in der Studie CARTITUDE-4 ist adäquat A. Zitat aus der Nutzenbewertung: <i>„Auf Basis der vorliegenden Angaben lässt sich daher nicht hinreichend sicher ausschließen, dass möglicherweise auch andere durch den G-BA genannte Therapieoptionen, darunter insbesondere Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (DKd), Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (IsaKd) oder Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (EPd) ebenfalls geeignete Optionen für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten darstellen oder potenziell sogar besser geeignet gewesen wären. Darüber hinaus spiegelt die Studie CARTITUDE-4 mit 2 aus mehr als 15 möglichen Therapieoptionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie die Heterogenität der Therapielandschaft in der vorliegenden Indikation nicht wider. Den behandelnden Ärztinnen und Ärzten standen mit nur 2 Therapieoptionen deutlich weniger Auswahlmöglichkeiten zur Verfügung als dies im deutschen Versorgungskontext der Fall wäre.“</i> Anmerkung:	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mit dem Dossier wurden Analysen vorgelegt, in denen die vom G-BA in der zVT-Definition festgelegten Kriterien <i>Vorthérapien</i> sowie das <i>Ansprechen</i> und die <i>Dauer des Ansprechens auf die Vorthérapien</i> für den Kontrollarm untersucht wurden. Es ergeben sich keine Hinweise, die die im Kontrollarm der Studie CARTITUDE-4 getroffene Therapieentscheidung des Prüfarztes infrage stellen. Das IQWiG bemerkt, dass es unklar bleibe, inwiefern weitere in der S3-Leitlinie aufgeführte Faktoren (wie z. B. Komorbiditäten) bei der Wahl der Therapieoption berücksichtigt wurden. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung wurde in der Studie CARTITUDE-4 durch den behandelnden Prüfarzt sichergestellt. Somit ist gewährleistet, dass - wie auch in der S3-Leitlinie empfohlen - bei der Wahl der in der Rezidivtherapie eingesetzten Substanzen krankheits-, patienten- und therapiespezifische Faktoren berücksichtigt werden (3). Bei einer patientenindividuellen Entscheidung können unterschiedliche Faktoren je Patient von unterschiedlicher gewichteter Bedeutung vorliegen, die vom behandelnden Arzt berücksichtigt werden, wie unter anderem auch Komorbiditäten. Die Therapieentscheidung durch den Prüfarzt stellt eine Entscheidung sicher, bei der alle für den Patienten relevanten und individuell unterschiedlichen Faktoren berücksichtigt wurden. Darüber hinaus merkt das IQWiG an, dass auf Basis der vorliegenden Angaben sich nicht hinreichend sicher ausschließen lasse, dass möglicherweise auch andere durch den G-BA genannte Therapieoptionen, darunter insbesondere Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (DKd), Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (IsaKd) oder Elotuzumab in	Die vorliegenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (EPd) ebenfalls geeignete Optionen für die eingeschlossenen Patienten darstellen oder potenziell sogar besser geeignet gewesen wären. Die Therapien DKd und IsaKd werden gemäß Onkopedia-Leitlinie nicht vorrangig für das mit PI vorbehandelte Patientenkollektiv empfohlen, wohingegen für die Studienkomparatoren DPd und PVd explizit eine Empfehlung bei PI-Vorbehandlung ausgesprochen wird. Die Therapiekombination EPd wird grundsätzlich nicht für Lenalidomid-refraktäre Patienten in der Leitlinie empfohlen. Die bevorzugte Position von DPd und PVd im Therapiealgorithmus ist evidenzbasiert. DPd und PVd sind die einzigen beiden etablierten und empfohlenen Kombinationen, in deren Zulassungsstudien ein erheblicher Anteil an Lenalidomid-refraktären Patienten eingeschlossen wurde (DPd: 79%; PVd: 71% der Studienteilnehmer) (4, 5), weshalb DPd und PVd als Komparatoren für die Studie gewählt wurden. Auch die EMA bestätigt die Wahl der Studienkomparatoren in diesem speziellen Anwendungsgebiet als Therapiestandard und als adäquat (6). Innerhalb der Studie CARTITUDE-4 erlaubt die patientenindividuelle Wahl zwischen DPd und PVd eine adäquate Umsetzung der zVT. Es ist aufgrund der Prüfarztentscheidung davon auszugehen, dass für die in die Studie CARTITUDE-4 eingeschlossenen Patienten DPd oder PVd eine bevorzugte Therapie darstellt, sodass die Patienten in der Studie leitlinienkonform und dem aktuellen Versorgungsstandard entsprechend adäquat behandelt wurden. In der Leitlinie werden vorrangig DPd und PVd bei Patienten, die mit einem PI vorbehandelt und Lenalidomid-refraktär sind, empfohlen. In der	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Versorgungsrealität ist daher für nahezu alle Patienten im Anwendungsgebiet von Ciltacel die patientenindividuelle Wahl zwischen DPd und PVd eine leitlinienkonforme und geeignete Wahl. Durch die Möglichkeit zur patientenindividuellen Wahl zwischen DPd und PVd als Kontrolltherapie in der CARTITUDE-4 ist daher von einer adäquaten Umsetzung der patientenindividuellen Therapie auszugehen. Vorgeschlagene Änderung: Insgesamt ergibt sich keine Unsicherheit bezüglich der Umsetzung der patientenindividuellen Therapie innerhalb der Studie CARTITUDE-4 im vorliegenden Anwendungsgebiet, welche das Ausmaß oder Aussagesicherheit des Zusatznutzens in Frage stellen.	<u>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> 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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.39, Z. 6ff S. I.58, Z. 23ff S. I. 59, Z. 26ff S. I. 59, Z. 4ff S. I. 59, Z. 33ff	2. Ergänzende Analysen zeigen, dass keine Unsicherheit in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für die Nutzenbewertung besteht Zitate aus der Nutzenbewertung: <i>„Aus den vorliegenden Angaben geht nicht eindeutig hervor, ob bzw. wann die vollständige Erhebung aller UEs pro Patientin oder Patient in den Behandlungsarmen endet und welche UEs in der Folge weiterbeobachtet werden.“</i> <i>„Insgesamt sind die vorgelegten Auswertungen für den übergeordneten Endpunkt SUEs sowie alle Auswertungen auf SOC- und PT-Ebene aufgrund der Berücksichtigung von Zeiträumen, in denen nur noch eine selektive Erhebung bestimmter Ereignisse je Patientin oder Patient erfolgte, für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Eine Ausnahme stellen die Auswertungen für den übergeordneten Endpunkt schwere UEs dar. Zwar wird auch für diesen Endpunkt davon ausgegangen, dass nach dem Ende der vollständigen Erhebung selektiv Ereignisse erfasst wurden, allerdings wird auf Basis der Kaplan-Meier-Kurven mit einem hohen Anteil an frühen Ereignissen (siehe I Anhang B.2) nicht davon ausgegangen, dass die beschriebenen Mängel das beobachtete Ergebnis infrage stellen.</i> <i>Für die vorliegende Nutzenbewertung wären Auswertungen der UEs, SUEs und schweren UEs notwendig, in die in beiden Behandlungsarmen alle Ereignisse bis zum Ende der maximalen Beobachtungsdauer eingehen, in der eine vollständige Erhebung aller Ereignisse für die einzelnen Patientinnen und Patienten erfolgte. Zudem sollten zusätzlich Auswertungen mit Zensurierung ab der Verabreichung von Folgetherapien vorgelegt werden. Dabei ist zu beachten, dass für Patientinnen und</i>	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Patienten im Interventionsarm die Behandlung mit Ciltacabtagene Autoleucel nach einer Krankheitsprogression unter der Brückentherapie nicht als Folgetherapie zu werten ist (zur Erläuterung siehe Einsatz von Brückentherapien in der Studie CARTITUDE-4 in Abschnitt I 3.2).“</i> <i>„Für keines der spezifischen UEs geht aus den Studienunterlagen hervor, auf Basis welcher Operationalisierung, d. h. auf Basis welcher SOC's bzw. PTs oder Standardisiertemedizinisches-Wörterbuch-für-Aktivitäten-im-Rahmen-der-Arzneimittelzulassung(MedDRA)-Abfragen (SMQs) die Erhebung dieser Endpunkte gemäß Studienplanung erfolgen sollte.“</i> <i>„Insgesamt ist aufgrund der bestehenden Unsicherheiten nicht beurteilbar, ob die zuvor beschriebenen Auswertungen in der vorliegenden, unklaren Datensituation angemessen sind.“</i> <i>„Die spezifischen UEs Zytokin-Freisetzungssyndrom, schwere neurologische Toxizität und schwere Infektionen wurden im Interventionsarm erst ab der Infusion von Ciltacabtagene Autoleucel erhoben und bilden somit relevante Therapieabschnitte nicht ab.“</i> Anmerkung: J&J reicht mit der schriftlichen Stellungnahme umfangreiche Informationen und zusätzliche Analysen ein und zeigt, dass die Auswertungen der Nebenwirkungen konsistent zu den bereits durchgeführten Analysen sind.	Die vorliegenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>																		
	<u>Erläuterungen zur Erhebungs- und Analysemethodik</u> J&J reicht zur Klarstellung der Erhebungs- und Analysemethodik der unerwünschten Ereignisse (UE) Angaben zur Nachbeobachtung und Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte nach: - <u>Tabelle 1</u> enthält Angaben aufgeschlüsselt je Verträglichkeitsendpunkt zu den protokollgemäß geplanten Erhebungen der UE in der Studie CARTITUDE-4. Aus dieser geht hervor, wann die vollständige Erhebung der UEs pro Patient in den Behandlungsarmen endet und welche UEs in der Folge weiterbeobachtet werden. Tabelle 1: Erhebung unerwünschter Ereignisse in der Studie CARTITUDE-4 <table><tr><th>Studienarm</th><th>Patientenpopulation</th><th>Jegliche UE & Schwere UE ≥ Grad 3</th><th>Schwerwiegende UE</th><th>UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome</th><th>UE von besonderem Interesse – CRS und Neurotoxizität, Delayed UE</th></tr><tr><td rowspan="2">Ciltacel- Arm</td><td>Patienten <u>ohne</u> Progress während der Überbrückungstherapie, die Ciltacel als Studienmedikation erhalten haben</td><td>Bis Tag 112 nach Ciltacel- Infusion^a</td><td>Bis zum Studienende</td><td>Bis zum Studienende</td><td>Bis zum Studienende</td></tr><tr><td>Patienten <u>mit</u> Progress während oder nach der Überbrückungstherapie,</td><td>Bis Tag 112 nach Ciltacel- Infusion^a</td><td>Bis zum Studienende</td><td>Bis zum Studienende</td><td>Bis zum Studienende</td></tr></table>	Studienarm	Patientenpopulation	Jegliche UE & Schwere UE ≥ Grad 3	Schwerwiegende UE	UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome	UE von besonderem Interesse – CRS und Neurotoxizität, Delayed UE	Ciltacel- Arm	Patienten <u>ohne</u> Progress während der Überbrückungstherapie, die Ciltacel als Studienmedikation erhalten haben	Bis Tag 112 nach Ciltacel- Infusion ^a	Bis zum Studienende	Bis zum Studienende	Bis zum Studienende	Patienten <u>mit</u> Progress während oder nach der Überbrückungstherapie,	Bis Tag 112 nach Ciltacel- Infusion ^a	Bis zum Studienende	Bis zum Studienende	Bis zum Studienende	
Studienarm	Patientenpopulation	Jegliche UE & Schwere UE ≥ Grad 3	Schwerwiegende UE	UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome	UE von besonderem Interesse – CRS und Neurotoxizität, Delayed UE														
Ciltacel- Arm	Patienten <u>ohne</u> Progress während der Überbrückungstherapie, die Ciltacel als Studienmedikation erhalten haben	Bis Tag 112 nach Ciltacel- Infusion ^a	Bis zum Studienende	Bis zum Studienende	Bis zum Studienende														
	Patienten <u>mit</u> Progress während oder nach der Überbrückungstherapie,	Bis Tag 112 nach Ciltacel- Infusion ^a	Bis zum Studienende	Bis zum Studienende	Bis zum Studienende														

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.						
		die Ciltacel in der nächsten Therapielinie als <u>Folgetherapie</u> erhalten haben					
		Patienten <u>mit</u> Progress während oder nach der Überbrückungstherapie die <u>kein</u> Ciltacel erhalten haben	Bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Überbrückungstherapie	Bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Überbrückungstherapie	Bis zum Studienende	— ^b	
	Kontrollarm		Bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder zum Beginn der Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt ^a	Bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder zum Beginn der Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt ^a	Bis zum Studienende	— ^b	
a: Nach diesen Zeitpunkten werden zusätzlich bis zum Studienende alle UE, die laut Einschätzung des Prüfarztes im Kausalzusammenhang mit der jeweiligen Studienmedikation stehen, erhoben. b: Sofern ein CRS oder ein eine Neurotoxizität charakterisierendes UE im Rahmen der Auswertungen für Jegliche UE, Schwere UE ≥ Grad 3 oder Schwerwiegende UE in den jeweiligen Auswertungszeiträumen im Kontrollarm auftritt, wird dies in der Auswertung auf SOC/PT Ebene ersichtlich. Eine präspezifizierte Auswertung als UE von besonderem Interesse ist im Kontrollarm jedoch nicht vorgesehen.							
- <u>Tabelle 2</u> enthält die Auswertungsmethodik der UE in der Studie CARTITUDE-4 gemäß präspezifizierter Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE) Definition, die im Dossier herangezogen wurde. Tabelle 2: Auswertung unerwünschter Ereignisse in der Studie CARTITUDE-4 gemäß Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE) Definition							
	Studienarm	Patientenpopulation	Jegliche UE, Schwere UE ≥ Grad 3, Schwerwiegende UE	UE von besonderem Interesse - Sekundärmalignome	UE von besonderem Interesse & Delayed UE		
	Ciltacel-Arm	Patienten <u>ohne</u> Progress während der Überbrückungstherapie, die Ciltacel als Studienmedikation erhalten haben	Bis Tag 112 nach Ciltacel-Infusion oder zum Beginn der Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt ^b	Bis zum Studienende	Bis zum Studienende		

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>					
		Patienten <u>mit</u> Progress während oder nach der Überbrückungstherapie, die Ciltacel in der nächsten Therapielinie als <u>Folgetherapie</u> erhalten haben ^a	Bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Überbrückungstherapie oder zum Beginn der Folgetherapie mit Ciltacel (inkl. Konditionierung), je nachdem, was zuerst eintritt ^b	Bis zum Studienende	Bis zum Studienende	
		Patienten <u>mit</u> Progress während oder nach der Überbrückungstherapie die <u>kein</u> Ciltacel erhalten haben	Bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Überbrückungstherapie oder zum Beginn der Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt ^b	Bis zum Studienende	— ^c	
	Kontrollarm		Bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder zum Beginn der Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt ^b	Bis zum Studienende	— ^c	
a: Für die Auswertung unerwünschter Ereignisse gemäß Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE) Definition wird im Interventionsarm die Behandlung mit Ciltacel im Falle einer Krankheitsprogression unter der Brückentherapie im Anschluss als Folgetherapie ausgewertet. b: Sofern bis zu diesen Zeitpunkten kein UE aufgetreten ist, gehen nachfolgend bis zum Studienende ausschließlich UE in die Auswertung ein, die laut Einschätzung des Prüfarztes im Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation stehen. c: Sofern ein CRS oder ein eine Neurotoxizität charakterisierendes UE im Rahmen der Auswertungen für Jegliche UE, Schwere UE ≥ Grad 3 oder Schwerwiegende UE in den jeweiligen Auswertungszeiträumen im Kontrollarm auftritt, wird dies in der Auswertung auf SOC/PT Ebene ersichtlich. Eine präspezifizierte Auswertung als UE von besonderem Interesse ist im Kontrollarm jedoch nicht vorgesehen.						
- <u>Tabelle 6 in Anlage 1</u> enthält Angaben zu den SOC bzw. PT, die den Auswertungen der UE von besonderem Interesse (adverse events of special interest; AESI) zugrunde liegen. - Das IQWiG merkt an, dass die spezifischen UEs Zytokin-Freisetzungssyndrom, schwere neurologische Toxizität und schwere Infektionen im Interventionsarm erst ab der Infusion von Ciltacel erhoben wurden und somit relevante Therapieabschnitte nicht abbilden. In der Studie CARTITUDE-4 werden in beiden Studienarmen alle UE ab Studienbeginn erhoben und nach Schweregrad in den						

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auswertungen der SOC und PT ausgewertet und dargestellt. Während in die präspezifizierte Auswertung der <i>UE von besonderem Interesse Zytokin-Freisetzungssyndrom</i> und <i>Neurotoxizität</i> zugehörige UE erst ab Infusion eingehen, wurden diese UE von besonderem Interesse sowie Infektionen jedoch auch im Rahmen der SOC- und PT-Auswertung (je Schweregrad) präsentiert, in die UE ab Apherese (Ciltacel-Arm) bzw. Tag 1 der Studienmedikation (Vergleichsarm) eingehen. Für die Bewertung dieser spezifischen UE liegen somit mittels der SOC- und PT-Auswertungen geeignete Daten vor. <u>Ergänzende Sensitivitätsanalysen zeigen sich konsistent mit den bereits durchgeführten Analysen</u> J&J reicht mit der schriftlichen Stellungnahme ergänzend zu der im Dossier präsentierten, präspezifizierten Auswertung der Verträglichkeit die vom IQWiG vorgeschlagenen Auswertungen als Sensitivitätsanalysen für die Verträglichkeitsendpunkte <i>Jegliche UE</i>, <i>Schwere UE ≥ Grad 3</i> und <i>Schwerwiegende UE (SUE)</i> für die Gesamtraten sowie auf SOC/PT Ebene ein. Die vom IQWiG vorgeschlagene Analysemethodik ist in <u>Tabelle 3</u> abgebildet. Hieraus ergeben sich zwei Sensitivitätsanalysen, die sich hinsichtlich des Auswertungszeitraumes unterscheiden. Zusätzlich wird in beiden Analysen, abweichend zu den im Dossier präsentierten präspezifizierten Analysen, im Interventionsarm die Behandlung mit Ciltacel auch im Falle einer Krankheitsprogression unter der Brückentherapie im Rahmen der aktuellen Therapielinie und nicht als Folgetherapie ausgewertet. In der	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie CARTITUDE-4 wurde die Ciltacel-Gabe von 20 Patienten im Ciltacel-Arm gemäß SAP/Protokoll aufgrund von vorherigen Progressionsereignissen als Folgetherapie klassifiziert und die Nebenwirkungen im Dossier entsprechend ausgewertet. In <i>Sensitivitätsanalyse 1</i> gehen die UEs je Verträglichkeitsendpunkt bis zur maximalen Beobachtungsdauer ein, in der eine vollständige Erhebung aller Ereignisse für die einzelnen Patienten erfolgte. Diese variiert zwischen den Verträglichkeitsendpunkten (siehe <u>Tabelle 1</u>) und wird auf jeweiliger Endpunktebene individuell berücksichtigt (siehe <u>Tabelle 3</u>). Tritt in den entsprechenden Beobachtungszeiträumen kein Ereignis auf, wird der Patient zum Ende des Beobachtungszeitraums zensiert. Für <i>Sensitivitätsanalyse 2</i> wird zusätzlich zu den maximalen Beobachtungszeiträumen mit vollständiger Erhebung aller Ereignisse der Beginn einer Folgetherapie berücksichtigt, je nachdem, was zuerst eintritt (siehe <u>Tabelle 3</u>). Tritt in den entsprechenden Beobachtungszeiträumen kein Ereignis auf, wird der Patient zum Ende des Beobachtungszeitraums oder zum Beginn der Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt, zensiert. Im Vergleich zu den im Dossier präsentierten Analysen sind die Beobachtungszeiträume, aus denen Ereignisse in die Auswertung eingehen, in beiden Sensitivitätsanalysen kürzer. Die Dossieranalysen betrachten die Ereignisse bis Studienende (siehe <u>Tabelle 2</u>). Zudem unterscheidet sich in den Sensitivitätsanalysen die Dauer der Beobachtungszeiträume, aus denen Ereignisse in die Auswertung eingehen, zwischen den Studienarmen. Beispielsweise werden	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)											
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>												
	schwerwiegende UE im Ciltacel-Arm über einen längeren Zeitraum als im Kontrollarm ausgewertet. Darüber hinaus werden im Ciltacel-Arm zusätzlich Ereignisse bei Patienten berücksichtigt, die Ciltacel erst nach einer oder mehreren Krankheitsprogressionen im Rahmen einer Folgetherapie erhalten haben, während im Kontrollarm keine Ereignisse, die nach mehr als 30 Tagen nach Progression (welche protokollgemäß die Beendigung der Studienmedikation zur Folge hatte) auftraten, in die Analyse eingehen (siehe <u>Tabelle 3</u>). Daher resultieren die vom IQWiG vorgeschlagenen Sensitivitätsanalysen in einer potenziellen Verzerrung zuungunsten von Ciltacel. Tabelle 3: Auswertung unerwünschter Ereignisse in der Studie CARTITUDE-4 gemäß Sensitivitätsanalyse 1 und 2 <table><tr><th>Studienarm</th><th>Patientenpopulation</th><th>Jegliche UE & Schwere UE ≥ Grad 3</th><th>Schwerwiegende UE</th></tr><tr><td rowspan="2">Ciltacel-Arm</td><td>Patienten <u>ohne</u> Progress während der Überbrückungstherapie, die Ciltacel als Studienmedikation erhalten haben</td><td>1. bis Tag 112 nach Ciltacel-Infusion B. 2. bis Tag 112 nach Ciltacel-Infusion <u>oder</u> Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt.</td><td>1. bis zum Studienende C. 2. bis zum Studienende <u>oder</u> Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt.</td></tr><tr><td>Patienten <u>mit</u> Progress während oder nach der Überbrückungstherapie, die Ciltacel in der nächsten Therapielinie als <u>Folgetherapie</u> erhalten haben ^a</td><td>1. bis Tag 112 nach Ciltacel-Infusion D. 2. bis Tag 112 nach Ciltacel-Infusion <u>oder</u> Beginn einer</td><td>1. bis zum Studienende E. 2. bis zum Studienende <u>oder</u> Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt.</td></tr></table>	Studienarm	Patientenpopulation	Jegliche UE & Schwere UE ≥ Grad 3	Schwerwiegende UE	Ciltacel-Arm	Patienten <u>ohne</u> Progress während der Überbrückungstherapie, die Ciltacel als Studienmedikation erhalten haben	1. bis Tag 112 nach Ciltacel-Infusion B. 2. bis Tag 112 nach Ciltacel-Infusion <u>oder</u> Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt.	1. bis zum Studienende C. 2. bis zum Studienende <u>oder</u> Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt.	Patienten <u>mit</u> Progress während oder nach der Überbrückungstherapie, die Ciltacel in der nächsten Therapielinie als <u>Folgetherapie</u> erhalten haben ^a	1. bis Tag 112 nach Ciltacel-Infusion D. 2. bis Tag 112 nach Ciltacel-Infusion <u>oder</u> Beginn einer	1. bis zum Studienende E. 2. bis zum Studienende <u>oder</u> Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt.	
Studienarm	Patientenpopulation	Jegliche UE & Schwere UE ≥ Grad 3	Schwerwiegende UE										
Ciltacel-Arm	Patienten <u>ohne</u> Progress während der Überbrückungstherapie, die Ciltacel als Studienmedikation erhalten haben	1. bis Tag 112 nach Ciltacel-Infusion B. 2. bis Tag 112 nach Ciltacel-Infusion <u>oder</u> Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt.	1. bis zum Studienende C. 2. bis zum Studienende <u>oder</u> Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt.										
	Patienten <u>mit</u> Progress während oder nach der Überbrückungstherapie, die Ciltacel in der nächsten Therapielinie als <u>Folgetherapie</u> erhalten haben ^a	1. bis Tag 112 nach Ciltacel-Infusion D. 2. bis Tag 112 nach Ciltacel-Infusion <u>oder</u> Beginn einer	1. bis zum Studienende E. 2. bis zum Studienende <u>oder</u> Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt.										

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>				
			Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt.		
	Patienten <u>mit</u> Progress während oder nach der Überbrückungstherapie die <u>kein</u> Ciltacel erhalten haben	1. bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Überbrückungstherapie F. 2. bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Überbrückungstherapie <u>oder</u> Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt.	1. bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Überbrückungstherapie G. 2. bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Überbrückungstherapie <u>oder</u> Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt.		
Kontrollarm		1 und 2: bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation <u>oder</u> zum Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt	1 und 2: bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation <u>oder</u> zum Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintritt		
a: Für die Sensitivitätsanalysen wird im Interventionsarm die Behandlung mit Ciltacel auch im Falle einer Krankheitsprogression unter der Brückentherapie im Rahmen der aktuellen Therapielinie und <u>nicht</u> als Folgetherapie ausgewertet.					
Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen der Verträglichkeit sowie eine Gegenüberstellung mit den im Dossier präsentierten Ergebnissen sind <u>Tabelle 4</u> Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. zu entnehmen. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Auswertungen der Gesamtraten sind <u>Anlage 1</u> zu entnehmen. Weiterführende Angaben sind dem Zusatzanalysendokument zu entnehmen (7).					

Tabelle 4: Vergleich der Verträglichkeitsendpunkte der Dossieranalysen gegenüber den ergänzend eingereichten Sensitivitätsanalysen

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie CARTITUDE-4 (Ciltacel vs. DPd/PVd)		
2. Datenschnitt (01.05.2024)		
Verträglichkeit Weder Zusatznutzen noch Schaden		
Dossieranalysen	Sensitivitätsanalyse 1	Sensitivitätsanalyse 2
Gesamtraten		
Jegliche UE		
208 (100,0%) vs. 208 (100,0%) 0,36 vs. 0,30 Monate HR=0,86 [0,71; 1,06]; p=0,1535	208 (100,0%) vs. 208 (100,0%) 0,20 vs. 0,13 Monate HR=0,83 [0,68; 1,01]; p=0,0594	208 (100,0%) vs. 208 (100,0%) 0,20 vs. 0,13 Monate HR=0,83 [0,68; 1,01]; p=0,0594
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)		
201 (96,6%) vs. 202 (97,1%) 0,85 vs. 0,82 Monate HR=0,94 [0,77; 1,16]; p=0,5801	203 (97,6%) vs. 202 (97,1%) 0,72 vs. 0,69 Monate HR=0,93 [0,75; 1,14]; p=0,4546	203 (97,6%) vs. 202 (97,1%) 0,72 vs. 0,69 Monate HR=0,93 [0,75; 1,14]; p=0,4546
Schwerwiegende UE		
98 (47,1%) vs. 98 (47,1%) NE vs. 31,44 Monate HR=1,07 [0,80; 1,42]; p=0,6589	139 (66,8%) vs. 99 (47,6%) 9,86 vs. 19,48 Monate HR=1,25 [0,96; 1,63]; p=0,1032	135 (64,9%) vs. 99 (47,6%) 10,28 vs. 19,48 Monate HR=1,26 [0,96; 1,64]; p=0,0965
Statistisch signifikante UE aus SOC und PT		
PT Thrombozytopenie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)		
87 (41,8%) vs. 41 (19,7%)	89 (42,8%) vs. 41 (19,7%)	88 (42,3%) vs. 41 (19,7%)

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>			
	NE vs. NE HR=2,34 [1,61; 3,41]; p<0,0001	NE vs. NE HR=2,49 [1,70; 3,64]; p<0,0001	NE vs. NE HR=2,46 [1,68; 3,61]; p<0,0001	
	PT Anämie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)			
	74 (35,6%) vs. 31 (14,9%) NE vs. NE HR=2,79 [1,82;4,26]; p<0,0001	80 (38,5%) vs. 33 (15,9%) NE vs. NE HR=2,88 [1,90; 4,37]; p<0,0001	78 (37,5%) vs. 33 (15,9%) NE vs. NE HR=2,82 [1,86; 4,28]; p<0,0001	
	PT Lymphopenie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)			
	44 (21,2%) vs. 25 (12,0%) NE vs. NE HR=1,81 [1,11; 2,96]; p=0,0176	46 (22,1%) vs. 25 (12,0%) NE vs. NE HR=2,02 [1,22; 3,33]; p=0,0060	46 (22,1%) vs. 25 (12,0%) NE vs. NE HR=2,04 [1,23; 3,36]; p=0,0054	
	PT Leukopenie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)			
	25 (12,0%) vs. 10 (4,8%) NE vs. NE HR=2,62 [1,26; 5,45]; p=0,0102	27 (13,0%) vs. 10 (4,8%) NE vs. NE HR=2,75 [1,33; 5,69]; p=0,0062	27 (13,0%) vs. 10 (4,8%) NE vs. NE HR=2,76 [1,34; 5,71]; p=0,0060	
	PT Hypogammaglobulinämie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)			
	16 (7,7%) vs. 2 (1,0%)	12 (5,8%) vs. 2 (1,0%)	12 (5,8%) vs. 2 (1,0%)	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>			
	NE vs. NE HR=8,30 [1,92; 33,13]; p=0,0048	NE vs. NE HR=52,86 [5,41; 516,19]; p=0,0006	NE vs. NE HR=52,97 [5,43; 516,74]; p=0,0006	
	PT Hypokaliämie - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)			
	NA ^a	10 (4,8%) vs. 4 (1,9%) NE vs. NE HR= 4,73 [1,11; 20,27]; p=0,0362	10 (4,8%) vs. 4 (1,9%) NE vs. NE HR= 4,75 [1,11; 20,34]; p=0,0358	
	SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)			
	27 (13,0%) vs. 13 (6,3%) NE vs. NE HR=2,21 [1,14; 4,30]; p=0,0188	33 (15,9%) vs. 15 (7,2%) NE vs. NE HR=2,47 [1,30; 4,69]; p=0,0059	33 (15,9%) vs. 15 (7,2%) NE vs. NE HR=2,47 [1,30; 4,71]; p=0,0057	
	SOC Erkrankungen des Immunsystems - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)			
	20 (9,6%) vs. 2 (1,0%) NE vs. NE HR=10,44 [2,44; 44,70]; p=0,0016	21 (10,1%) vs. 2 (1,0%) NE vs. NE HR=NA [NA; NA]; p=NA ^b	21 (10,1%) vs. 2 (1,0%) NE vs. NE HR=NA [NA; NA]; p=NA ^b	
	SOC Psychiatrische Erkrankungen - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)			
	3 (1,4%) vs. 13 (6,3%)	3 (1,4%) vs. 13 (6,3%)	3 (1,4%) vs. 13 (6,3%)	

NE vs. NE HR=0,23 [0,07; 0,80]; p=0,0214	NE vs. NE HR=0,36 [0,10; 1,33]; p=0,1240	NE vs. NE HR=0,36 [0,10; 1,33]; p=0,1240	
PT Zytokin-Freisetzungssyndrom/SOC Erkrankungen des Immunsystems - <i>Schwerwiegende UE</i>			
NA ^a	14 (6,7%) vs. 1 (0,5%) NE vs. NE HR= 13,07 [1,71; 99,87]; p=0,0133	13 (6,3%) vs. 1 (0,5%) NE vs. NE HR= 13,07 [1,71; 99,87]; p=0,0133	
SOC Erkrankungen des Nervensystems - <i>Schwerwiegende UE</i>			
14 (6,7%) vs. 6 (2,9%) NE vs. NE HR=2,40 [0,92; 6,24]; p=0,0733	26 (12,5%) vs. 6 (2,9%) NE vs. NE HR=3,38 [1,38; 8,29]; p=0,0079	26 (12,5%) vs. 6 (2,9%) NE vs. NE HR=3,47 [1,42; 8,51]; p=0,0065	
a: In der entsprechenden Auswertung sind die benötigten Schwellenwerte zur Darstellung von UE auf SOC und PT Ebene nicht erreicht (<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> und <i>Schwerwiegende UE</i>: die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind). b: Ein interpretierbarer Effektschätzer ist nicht berechenbar, da im statistischen Modell keine Konvergenz erreicht wird. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht verfügbar (not available); NE: nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class, UE: Unerwünschte Ereignisse			
Die Ergebnisse beider Sensitivitätsanalysen zeigen für die Gesamtraten der Verträglichkeitsendpunkte <i>Jegliche UE</i>, <i>Schwere UE ≥ Grad 3</i> und <i>Schwerwiegende UE</i> weder Vorteile noch Nachteile zugunsten bzw. zuungunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zur Therapie mit DPd bzw. PVd. Auch auf Ebene der SOC und PT zeigt sich konsistent mit den Auswertungen im Dossier ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen für <i>Schwere UE ≥ Grad 3</i> in den SOC <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> und <i>Erkrankungen des Immunsystems</i> sowie den PT <i>Thrombozytopenie, Anämie, Lymphopenie</i>,			

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Leukopenie und Hypogammaglobulinämie</i> nach Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zur Therapie mit DPd bzw. PVd. Abweichend von den im Dossier präsentierten Auswertungen zeigt sich zusätzlich in beiden Sensitivitätsanalysen ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen für <i>Schwere UE ≥ Grad 3</i> in der PT <i>Hypokaliämie</i> sowie für <i>Schwerwiegende UE</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Nervensystems</i> und in der SOC <i>Erkrankungen des Immunsystems</i> (und zugehörige PT <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i>). Für <i>Schwere UE ≥ Grad 3</i> PT <i>Hypokaliämie</i> fand im Dossier keine Auswertung statt, da die benötigten Schwellenwerte zur Darstellung von UE auf SOC und PT Ebene nicht erreicht wurden. In Sensitivitätsanalyse 1 und 2 gingen 10 Ereignisse (4,8%) im Ciltacel-Arm gegenüber 4 Ereignissen (1,9%) im Vergleichsarm ein (HR= 4,73 [1,11; 20,27]; p=0,0362 bzw. HR= 4,75 [1,11; 20,34]; p=0,0358). Die gegenüber der Dossieranalyse hinzugekommen Ereignisse (n=2) sind beide auf Ereignisse bei Patienten zurückzuführen, die Ciltacel nach Krankheitsprogression unter der Brückentherapie erhalten haben. Beide Ereignisse sind vor der Infusion mit Ciltacel aufgetreten. Elektrolytstörungen wie Hypokaliämien können typische Symptome eines Multiplen Myeloms und seiner Folgeerkrankungen sein (3). Früherkennung und eine frühzeitige Behandlung unterstützen das Nebenwirkungsmanagement. Für <i>Schwerwiegende UE</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Nervensystems</i> gingen in die Auswertungen des Dossiers 14 Ereignisse (6,7%) im Ciltacel-Arm gegenüber 6 Ereignissen (2,9%) im Vergleichsarm ein (HR=2,40 [0,92; 6,24]; p=0,0733). In Sensitivitätsanalyse 1 und 2 gingen 26 Ereignisse (12,5%) im Ciltacel-Arm gegenüber 6 Ereignissen (2,9%) im Vergleichsarm ein (HR=3,38 [1,38; 8,29]; p=0,0079 bzw.	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	HR=3,47 [1,42; 8,51]; p=0,0065). Die gegenüber der Dossieranalyse hinzugekommenen Ereignisse (n=12) sind zum einen auf Ereignisse zurückzuführen, die nach Tag 112 der Infusion aufgetreten sind und gemäß Prüfarzt als nicht im Kausalzusammenhang mit Ciltacel stehend gekennzeichnet wurden (n=7): - PT Haemorrhage intracranial (n=2) - PT Spinal cord compression (n=1) - PT Ischaemic stroke (n=1) - PT Radiculopathy (n=1) - PT Myelopathy (n=1) - PT Nervous system disorder (n=1) sowie zum anderen auf Ereignisse bei Patienten die Ciltacel nach Krankheitsprogression unter der Brückentherapie erhalten haben (n=5): - PT Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) (n=3) - PT Encephalopathy (n=1) - PT Parkinsonism (n=1) Die drei Fälle von ICANS haben sich vollständig zurückgebildet oder gebessert. Der Fall von Enzephalopathie wurde als CAR-T-Zell-assoziierte Neurotoxizität klassifiziert. Der Patient ist 4 Wochen später an einer Sepsis, die nicht CAR-T-Zell-assoziiert war, verstorben. Bei dem Fall von Parkinsonismus, der als CAR-T-Zell-assoziierte Neurotoxizität klassifiziert wurde, handelt es sich um einen Grad 1 Parkinsonismus, und der Patient ist zum Zeitpunkt des Datenschnittes nicht	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verstorben. Enzephalopathie und Parkinsonismus werden in der Fachinformation als Nebenwirkungen benannt, und alle in Studien aufgetretenen Fälle werden dort beschrieben. Für <i>Schwerwiegende UE</i> in der <i>SOC Erkrankungen des Immunsystems</i> fand im Dossier keine Auswertung statt, da die benötigten Schwellenwerte zur Darstellung von UE auf SOC und PT Ebene nicht erreicht wurden. In der Sensitivitätsanalyse 1 bzw. 2 gingen 14 Ereignisse (6,7%) bzw. 13 Ereignisse (6,3%) im Ciltacel-Arm gegenüber 1 Ereignis (0,5%) im Vergleichsarm ein (HR= 13,07 [1,71; 99,87]; p=0,0133 bzw. HR= 13,07 [1,71; 99,87]; p=0,0133). Die gegenüber der Dossieranalyse hinzugekommenen Ereignisse (n=7 in Sensitivitätsanalyse 1 bzw. n=6 in Sensitivitätsanalyse 2) sind zum einen auf Ereignisse zurückzuführen, die nach Tag 112 der Infusion aufgetreten sind und gemäß Prüfarzt als nicht im Kausalzusammenhang mit Ciltacel stehend gekennzeichnet wurden (n=1 in Sensitivitätsanalyse 1) sowie zum anderen auf Ereignisse bei Patienten, die Ciltacel nach Krankheitsprogression unter der Brückentherapie erhalten haben (n=6 in Sensitivitätsanalyse 1 und 2). Alle Ereignisse der SOC sind der PT <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i> zuzuordnen, und alle haben sich vollständig zurückgebildet. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom ist ein für den Einsatz von CAR-T-Zellen charakteristisches und bekanntes unerwünschtes Ereignis, welches mit dem Wirkmechanismus assoziiert ist. Die behandelnden Ärzte wie auch Studienteilnehmern sind über entsprechende Schulungsmaterialien sensibilisiert für eine Überwachung im Hinblick auf frühe Anzeichen. Zur Linderung des Zytokin-Freisetzungssyndroms wird Tocilizumab mittlerweile bereits frühzeitig eingesetzt.	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Ergebnisse beider Sensitivitätsanalysen sind konsistent zu den im Dossier präsentierten Ergebnissen. Bei der Betrachtung der <i>Gesamtraten</i> der Verträglichkeit zeigen sich weder Vorteile noch Nachteile zugunsten bzw. zuungunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zur Therapie mit DPd bzw. PVd. Auf Ebene der <i>SOC und PT</i> zeigen sich vereinzelt Nachteile für die Behandlung mit Ciltacel. Gegenüber den mit dem Dossier eingereichten Auswertungen zur Verträglichkeit zeigen sich in den Sensitivitätsanalysen geringfügige Veränderungen in den Fallzahlen. Die maßgebliche Zahl der hinzugekommen unerwünschten Ereignisse ist auf Ereignisse bei Patienten zurückzuführen, die Ciltacel nach Krankheitsprogression erhalten haben. Bei den hinzugekommenen Ereignissen handelt es sich vorwiegend um spezifische Nebenwirkungen von CAR-T-Zelltherapien, welche mit dem Wirkmechanismus einhergehen und vorwiegend in den ersten Wochen nach der Infusion erwartet werden (Zytokin-Freisetzungssyndrom und ICANS). Darüber hinaus ist jeweils ein Einzelfall von Parkinsonismus sowie Enzephalopathie hinzugekommen. Vorgeschlagene Änderung: Die Ergebnisse beider Sensitivitätsanalysen sind konsistent zu den im Dossier präsentierten Ergebnissen. Insbesondere unter Berücksichtigung der zuvor beschriebenen potenziellen Verzerrung der Sensitivitätsanalysen zuungunsten von Ciltacel ergeben sich aus den Ergebnissen sowohl auf Gesamtebene als auch auf Ebene der SOC- und PT-Auswertungen keine Unsicherheiten für die Bewertung der	<u>Nebenwirkungen</u> <i>Endpunktübergreifende Anmerkung</i> 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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verträglichkeitsendpunkte. Die vorliegenden Auswertungen sind geeignet zur Ableitung des Zusatznutzens und Beurteilung der Verträglichkeit und ergeben weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden in der Kategorie Verträglichkeit.	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 Prüferin oder der Prüfer 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. Im Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer Informationen und Sensitivitätsanalysen nach, die die in der Nutzenbewertung des IQWiG adressierten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<i>Unerwünschte Ereignisse (UEs)</i> Es traten bei allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern ein UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt. <i>Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und Abbruch wegen UEs</i> Für SUEs, schwere UE und Therapieabbrüche wegen UEs lassen sich in der Studie CARTITUDE-4 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen feststellen. <i>PRO-CTCAE</i> 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.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <i>Spezifische UEs</i> Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Auswertungen für die UEs von besonderem Interesse Zytokin-Freisetzungssyndrom,

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Insgesamt wird daher weder Vorteil noch Nachteil für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen abgeleitet.
S. I. 52, Z. 7ff S. I. 54, Z. 32ff	3. Ergänzende Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten bestätigen die Eignung der im Dossier durchgeführten Analysen zur Bewertung des Zusatznutzens in den Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität Zitat aus der Nutzenbewertung: „Sowohl die vom pU in Modul 4 A des Dossiers vorgelegten Responderanalysen als auch die in den Studienunterlagen vorliegenden stetigen Auswertungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet, da in relevanten Abschnitten der CAR-T-Zell-Therapie im Interventionsarm keine Erhebung der patientenrelevanten Endpunkte erfolgte.“ „Die durch die Studienplanung bedingten Unterschiede in den Erhebungszeitpunkten ermöglichen keinen fairen Vergleich der Therapiekonzepte in den Behandlungsarmen. Insgesamt sind die Ergebnisse der Studie CARTITUDE-4 zu den patientenberichteten Endpunkten aufgrund des Erhebungsschemas daher nicht sinnvoll interpretierbar.“	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: J&J reicht mit der schriftlichen Stellungnahme umfangreiche Informationen und zusätzliche Analysen ein und zeigt, dass die im Dossier vorgelegten Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte (PRO) konsistent zu den zusätzlichen Sensitivitätsanalysen sind und in der Gesamtschau einen fairen Vergleich und eine sinnvolle Interpretation zulassen. Die PRO-Erhebungszeitpunkte wurden in der Studie CARTITUDE-4 so gewählt, dass sie trotz der unterschiedlichen Behandlungsmodi (Einmaltherapie vs. Dauertherapie) einen aussagekräftigen Vergleich erlauben. Hierzu wird von einer studentengleichen Erhebung abgesehen, die im Kontext der unterschiedlichen Behandlungsmodi nicht sinnvoll ist. Stattdessen werden die PRO in beiden Studienarmen immer jeweils zu Beginn eines klinisch relevanten Therapieabschnittes erhoben, d. h. zu Apherese, der Überbrückungstherapie sowie der Konditionierung mit anschließender Ciltacel-Infusion im Ciltacel-Arm einerseits und innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate zu Beginn eines jeden Therapiezyklus im Kontrollarm andererseits. Anschließend erfolgen die Erhebungen in einem zwischen beiden Studienarmen standardisierten Rhythmus (vgl. Tabelle 7 und Abbildung 1 in Anlage 2). Die Wahl der relevanten Erhebungszeitpunkte im Ciltacel-Arm ist dabei vergleichbar mit der Wahl der Erhebungszeitpunkte in der Studie CASSIOPEIA, in der die Wirksamkeit einer Induktionstherapie mit einem Vierfachregime gefolgt von einer Stammzelltransplantation untersucht wurde und auf Basis derer der G-BA einen Zusatznutzen, u. a. begründet durch Vorteile in den patientenberichteten	Die Ausführungen zu den patientenberichteten Endpunkten (PROs) des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Endpunkten, beschlossen hat (2020-02-15-D-522) (8). In dieser Studie wurden in der ersten Studienphase zu Baseline, unmittelbar vor Konditionierung mit Stammzelltransplantation (d. h. am letzten Tag der Induktionstherapie) und 100 Tage nach ASZT PRO-Erhebungen durchgeführt (9). Insgesamt stellt die PRO-Erhebungsmethodik in der Studie CARTITUDE-4 sicher, dass über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg in beiden Studienarmen die gleiche Anzahl an PRO-Erhebungen durchgeführt wird. Lediglich bei Patienten im Kontrollarm, die eine patientenindividuelle Therapie mit PVd erhalten, erfolgt aufgrund der kürzeren Therapiezykluslänge eine zusätzliche Erhebung innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate. Zusammenfassend lassen sich die PRO in der Studie CARTITUDE-4 trotz der unterschiedlichen Therapiekonzepte sinnvoll auswerten. Ergänzende Sensitivitätsanalysen zeigen sich konsistent mit den bereits durchgeführten Analysen Das IQWiG kritisiert, dass die PRO-Erhebungsdichte innerhalb der ersten zwei bis drei Studienmonate im Kontrollarm potenziell höher ist als im Ciltacel-Arm. Hierdurch werde die Belastung durch die Therapie im Kontrollarm, anders als im Ciltacel-Arm, kontinuierlich erfasst, wodurch ein fairer Vergleich der beiden Therapiekonzepte nicht möglich sei. J&J führt ergänzend zwei Sensitivitätsanalysen durch, in denen auf die Kritik des IQWiG eingegangen wird:	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sensitivitätsanalyse 1: Es werden Responderanalysen eingereicht, in die auch innerhalb der ersten Studienmonate die gleiche Anzahl an Erhebungen in beiden Studienarmen eingehen. Hierdurch wird eine potenzielle Benachteiligung des Kontrollarms verhindert. Es werden nur diejenigen Erhebungen berücksichtigt, die zu einer zwischen den Studienarmen vergleichbaren Erhebungsdichte führen. Hierfür werden die PRO-Erhebungen im Kontrollarm zu Zyklus 2 Tag 1 (DPd und PVd) und Zyklus 3 Tag 1 (nur PVd) aus der Analyse ausgeschlossen sowie im Ciltacel-Arm zu Überbrückungstherapie Tag 1. Abbildung 1 in Anlage 2 verdeutlicht die (nicht-) berücksichtigten PRO-Erhebungen für die Sensitivitätsanalyse 1 der PRO. Es wird die Veränderung in Form der Zeit bis zu einer erstmaligen bzw. erstmaligen bestätigten Verschlechterung um einen Schwellenwert von 15% der Skalenspannweite bzw. 10 Punkte (EORTC QLQ-C30) berichtet. Sensitivitätsanalyse 2: Es werden MMRM-Analysen eingereicht, die den Verlauf der patientenberichteten Symptomatik und Lebensqualität über den gesamten Studienzeitraum bis Datenschnitt berücksichtigen. Im Vergleich zu den im Studienbericht dargestellten Analysen mittels MMRM werden nicht nur ausgewählte, sondern alle präspezifizierten Erhebungszeitpunkte der PRO in der Sensitivitätsanalyse 2 berücksichtigt. Ein Zeit-Interaktionsterm wird dabei im statistischen Modell nicht verwendet. Da damit der Behandlungseffekt über die gesamte Beobachtungszeit geschätzt wird, haben etwaige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Dichte der Erhebungen in bestimmten	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	Studienabschnitten keinen potenziell verzerrenden Einfluss auf die Analyseergebnisse. Zur Schätzung des Therapieeffekts von Ciltacel vs. einer patientenindividuellen Therapie mit DPd/PVd wird die LS-Mean-Differenz der Veränderung im Vergleich zur Baseline mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall und p-Wert berechnet. Die ergänzenden Sensitivitätsanalysen werden für die folgenden patientenberichteten Endpunkte dargestellt: - Morbidität: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Symptomatik (EORTC QLQ-C30, PGIS, MySim-Q Total Symptom Score) - gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 und My-Sim-Q Total Impact Score Für die Auswertungen werden stratifizierte Analysen durchgeführt. Weitere Informationen zur Operationalisierung, die Rücklaufquoten und Verlaufswerte der jeweiligen patientenberichteten Endpunkte sind den entsprechenden Kapiteln in Modul 4 des Dossiers (10) zu entnehmen. Die folgende Tabelle 5 fasst die Ergebnisse beider Sensitivitätsanalysen zusammen und stellt sie den Ergebnissen der Dossieranalyse gegenüber. Tabelle 5: Vergleich der Ergebnisse für die patientenberichteten Endpunkte in der Dossieranalyse gegenüber den ergänzend eingereichten Sensitivitätsanalysen <table border="1" data-bbox="288 1273 1382 1385"> <thead> <tr> <th colspan="3">Morbidität</th></tr> <tr> <th>Dossieranalyse</th><th>Sensitivitätsanalyse 1</th><th>Sensitivitätsanalyse 2</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung</td><td>EQ-5D VAS – Veränderung zur Baseline</td></tr> </tbody> </table>	Morbidität			Dossieranalyse	Sensitivitätsanalyse 1	Sensitivitätsanalyse 2	EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung		EQ-5D VAS – Veränderung zur Baseline	
Morbidität											
Dossieranalyse	Sensitivitätsanalyse 1	Sensitivitätsanalyse 2									
EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung		EQ-5D VAS – Veränderung zur Baseline									

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>			
	NE vs. NE HR=0,82 [0,43; 1,56]; p=0,5475	NE vs. NE HR=0,78 [0,40; 1,54] p=0,4752	3,31 [0,70; 5,92]; p=0,0131 SMD=0,17 [-0,04; 0,38]	
	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung		EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Veränderung zur Baseline	
	Schmerz			
	NE vs. NE HR=0,63 [0,38; 1,04]; p=0,0690	NE vs. NE HR=0,65 [0,37; 1,12]; p=0,1188	-2,83 [-6,16; 0,50]; p=0,0957 SMD=-0,11 [-0,31; 0,10]	
	Fatigue			
	NE vs. NE HR=0,59 [0,41; 0,85]; p=0,0050	NE vs. NE HR=0,56 [0,38; 0,84]; p=0,0045	-4,36 [-7,41; -1,30]; p=0,0053 SMD=-0,16 [-0,37; 0,05]	
	Übelkeit und Erbrechen			
	NE vs. NE HR=0,48 [0,26; 0,89]; p=0,0208	NE vs. NE HR=0,61 [0,30; 1,25]; p=0,1807	-0,35 [-1,86; 1,16]; p=0,6513 SMD=-0,03 [-0,23; 0,18]	
	Dyspnoe			
	NE vs. NE HR=0,43 [0,28; 0,69]; p=0,0004	NE vs. NE HR=0,39 [0,24; 0,62]; p<0,0001	-8,71 [-12,20; -5,24]; p<0,0001 SMD=-0,31 [-0,52; -0,10]	
	Insomnie			
	NE vs. NE HR=0,69 [0,43; 1,10]; p=0,1209	NE vs. NE HR=0,66 [0,40; 1,09]; p=0,1023	-5,36 [-9,14; -1,58]; p=0,0055 SMD=-0,17 [-0,37; 0,04]	
	Appetitlosigkeit			
	NE vs. NE HR=0,94 [0,49; 1,82]; p=0,8668	NE vs. NE HR=0,99 [0,46; 2,13]; p=0,9764	1,64 [-1,14; 4,41]; p=0,2478 SMD=0,07 [-0,14; 0,27]	
	Obstipation			
	NE vs. NE HR=0,38 [0,23; 0,63]; p=0,0002	NE vs. NE HR=0,35 [0,20; 0,60]; p=0,0002	-9,21 [-12,80; -5,65]; p<0,0001 SMD=-0,33 [-0,53; -0,12]	
	Diarrhoe			
	NE vs. NE HR=0,89 [0,50; 1,57]; p=0,6863	NE vs. NE HR=1,09 [0,58; 2,03]; p=0,7960	1,88 [-1,34; 5,10]; p=0,2510 SMD=0,07 [-0,14; 0,27]	
	Finanzielle Schwierigkeiten			
	NE vs. NE HR=1,39 [0,75; 2,26]; p=0,2955	NE vs. NE HR=1,41 [0,71; 2,81]; p=0,3308	1,55 [-2,13; 5,24]; p=0,4080 SMD=0,06 [-0,15; 0,26]	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																						
	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">MySim-Q Total Symptom Score – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung</td><td>MySim-Q Total Symptom Score – Veränderung zur Baseline</td></tr> <tr> <td>NE vs. NE HR=0,24 [0,09; 0,68]; p=0,0068</td><td>NE vs. NE HR=0,22 [0,07; 0,67]; p=0,0083</td><td>-0,18 [-0,26; -0,10]; p<0,0001 SMD=-0,25 [-0,46; -0,05]</td></tr> <tr> <td colspan="2">PGIS – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung</td><td>PGIS – Veränderung zur Baseline</td></tr> <tr> <td>NE vs. NE HR=0,50 [0,26; 0,98]; p=0,0431</td><td>NE vs. NE HR=0,47 [0,20; 1,11]; p=0,0830</td><td>-0,44 [-0,57; -0,31]; p<0,0001 SMD=-0,41 [-0,61; -0,20]</td></tr> <tr> <td colspan="3">Gesundheitsbezogene Lebensqualität</td></tr> <tr> <td>Dossieranalyse</td><td>Sensitivitätsanalyse 1</td><td>Sensitivitätsanalyse 2</td></tr> <tr> <td colspan="2">EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und Allgemeiner Gesundheitszustand – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung</td><td>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und Allgemeiner Gesundheitszustand – Veränderung zur Baseline</td></tr> <tr> <td colspan="3">Physische Funktion</td></tr> <tr> <td>NE vs. NE HR=0,39 [0,23; 0,65]; p=0,0003</td><td>NE vs. NE HR=0,37 [0,21; 0,64]; p=0,0004</td><td>3,82 [1,37; 6,28]; p=0,0024 SMD= 0,21 [0,00; 0,41]</td></tr> <tr> <td colspan="3">Rollenfunktion</td></tr> <tr> <td>NE vs. 37,06 Monate HR=0,50 [0,34; 0,75]; p=0,0007</td><td>NE vs. 37,06 Monate HR=0,51 [0,33; 0,80]; p=0,0031</td><td>4,89 [1,35; 8,43]; p=0,0069 SMD=0,17 [-0,04; 0,38]</td></tr> <tr> <td colspan="3">Emotionale Funktion</td></tr> <tr> <td>NE vs. NE HR=0,57 [0,32; 1,00]; p=0,0499</td><td>NE vs. NE HR=0,46 [0,25; 0,87]; p=0,0160</td><td>5,31 [2,58; 8,04]; p=0,0002 SMD= 0,25 [0,04; 0,45]</td></tr> <tr> <td colspan="3">Kognitive Funktion</td></tr> <tr> <td>NE vs. NE HR=0,42 [0,28; 0,64]; p<0,0001</td><td>NE vs. NE HR=0,40 [0,26; 0,63]; p<0,0001</td><td>6,50 [4,70; 8,31]; p<0,0001 SMD=0,30 [0,09; 0,51]</td></tr> <tr> <td colspan="3">Soziale Funktion</td></tr> <tr> <td>NE vs. NE HR=0,94 [0,64; 1,38]; p=0,7603</td><td>NE vs. NE HR=1,04 [0,67; 1,61]; p=0,8550</td><td>-0,74 [-4,17; 2,69]; p=0,6729 SMD=-0,02 [-0,23; 0,18]</td></tr> <tr> <td colspan="3">Allgemeiner Gesundheitszustand</td></tr> </table>	MySim-Q Total Symptom Score – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung		MySim-Q Total Symptom Score – Veränderung zur Baseline	NE vs. NE HR=0,24 [0,09; 0,68]; p=0,0068	NE vs. NE HR=0,22 [0,07; 0,67]; p=0,0083	-0,18 [-0,26; -0,10]; p<0,0001 SMD=-0,25 [-0,46; -0,05]	PGIS – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung		PGIS – Veränderung zur Baseline	NE vs. NE HR=0,50 [0,26; 0,98]; p=0,0431	NE vs. NE HR=0,47 [0,20; 1,11]; p=0,0830	-0,44 [-0,57; -0,31]; p<0,0001 SMD=-0,41 [-0,61; -0,20]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität			Dossieranalyse	Sensitivitätsanalyse 1	Sensitivitätsanalyse 2	EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und Allgemeiner Gesundheitszustand – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung		EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und Allgemeiner Gesundheitszustand – Veränderung zur Baseline	Physische Funktion			NE vs. NE HR=0,39 [0,23; 0,65]; p=0,0003	NE vs. NE HR=0,37 [0,21; 0,64]; p=0,0004	3,82 [1,37; 6,28]; p=0,0024 SMD= 0,21 [0,00; 0,41]	Rollenfunktion			NE vs. 37,06 Monate HR=0,50 [0,34; 0,75]; p=0,0007	NE vs. 37,06 Monate HR=0,51 [0,33; 0,80]; p=0,0031	4,89 [1,35; 8,43]; p=0,0069 SMD=0,17 [-0,04; 0,38]	Emotionale Funktion			NE vs. NE HR=0,57 [0,32; 1,00]; p=0,0499	NE vs. NE HR=0,46 [0,25; 0,87]; p=0,0160	5,31 [2,58; 8,04]; p=0,0002 SMD= 0,25 [0,04; 0,45]	Kognitive Funktion			NE vs. NE HR=0,42 [0,28; 0,64]; p<0,0001	NE vs. NE HR=0,40 [0,26; 0,63]; p<0,0001	6,50 [4,70; 8,31]; p<0,0001 SMD=0,30 [0,09; 0,51]	Soziale Funktion			NE vs. NE HR=0,94 [0,64; 1,38]; p=0,7603	NE vs. NE HR=1,04 [0,67; 1,61]; p=0,8550	-0,74 [-4,17; 2,69]; p=0,6729 SMD=-0,02 [-0,23; 0,18]	Allgemeiner Gesundheitszustand			
MySim-Q Total Symptom Score – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung		MySim-Q Total Symptom Score – Veränderung zur Baseline																																																						
NE vs. NE HR=0,24 [0,09; 0,68]; p=0,0068	NE vs. NE HR=0,22 [0,07; 0,67]; p=0,0083	-0,18 [-0,26; -0,10]; p<0,0001 SMD=-0,25 [-0,46; -0,05]																																																						
PGIS – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung		PGIS – Veränderung zur Baseline																																																						
NE vs. NE HR=0,50 [0,26; 0,98]; p=0,0431	NE vs. NE HR=0,47 [0,20; 1,11]; p=0,0830	-0,44 [-0,57; -0,31]; p<0,0001 SMD=-0,41 [-0,61; -0,20]																																																						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität																																																								
Dossieranalyse	Sensitivitätsanalyse 1	Sensitivitätsanalyse 2																																																						
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und Allgemeiner Gesundheitszustand – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung		EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und Allgemeiner Gesundheitszustand – Veränderung zur Baseline																																																						
Physische Funktion																																																								
NE vs. NE HR=0,39 [0,23; 0,65]; p=0,0003	NE vs. NE HR=0,37 [0,21; 0,64]; p=0,0004	3,82 [1,37; 6,28]; p=0,0024 SMD= 0,21 [0,00; 0,41]																																																						
Rollenfunktion																																																								
NE vs. 37,06 Monate HR=0,50 [0,34; 0,75]; p=0,0007	NE vs. 37,06 Monate HR=0,51 [0,33; 0,80]; p=0,0031	4,89 [1,35; 8,43]; p=0,0069 SMD=0,17 [-0,04; 0,38]																																																						
Emotionale Funktion																																																								
NE vs. NE HR=0,57 [0,32; 1,00]; p=0,0499	NE vs. NE HR=0,46 [0,25; 0,87]; p=0,0160	5,31 [2,58; 8,04]; p=0,0002 SMD= 0,25 [0,04; 0,45]																																																						
Kognitive Funktion																																																								
NE vs. NE HR=0,42 [0,28; 0,64]; p<0,0001	NE vs. NE HR=0,40 [0,26; 0,63]; p<0,0001	6,50 [4,70; 8,31]; p<0,0001 SMD=0,30 [0,09; 0,51]																																																						
Soziale Funktion																																																								
NE vs. NE HR=0,94 [0,64; 1,38]; p=0,7603	NE vs. NE HR=1,04 [0,67; 1,61]; p=0,8550	-0,74 [-4,17; 2,69]; p=0,6729 SMD=-0,02 [-0,23; 0,18]																																																						
Allgemeiner Gesundheitszustand																																																								

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1"> <tr> <td>44,98 Monate vs. NE HR=0,42 [0,27; 0,67]; p=0,0002</td><td>44,98 Monate vs. NE HR=0,45 [0,27; 0,75] p=0,0021</td><td>5,39 [3,58; 7,21] p<0,0001 SMD=0,25 [0,04; 0,45]</td></tr> <tr> <td colspan="2">MySim-Q Total Impact Score – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung</td><td>MySim-Q Total Impact Score – Veränderung zu Baseline</td></tr> <tr> <td>NE vs. NE HR=0,61 [0,32; 1,19]; p=0,1453</td><td>NE vs. NE HR=0,51 [0,23; 1,11] p=0,0888</td><td>-0,17 [0,28; -0,05] p=0,0044 SMD=-0,20 [-0,44; 0,01]</td></tr> <tr> <td colspan="3">Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MySim-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; NE: Nicht erreicht, PGIS: Patient Global Impression of Severity; SMD: standardisierte mittlere Differenz.</td></tr> </table> Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen in der Endpunktkategorie Morbidität Die detaillierten Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 1 (Zeit bis zur erstmaligen und bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung) zur patientenberichteten Morbidität sind in Tabelle 8 in Anlage 2 dargestellt. Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der signifikanten Endpunkte befinden sich ebenfalls Anlage 2. Die detaillierten Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 2 zur patientenberichteten Morbidität sind Tabelle 10 in Anlage 2 zu entnehmen. Weiterführende Angaben sind dem Zusatzanalysendokument zu entnehmen (7). Der Anteil der in den Sensitivitätsanalysen zur Morbidität berücksichtigten Patienten mit einem Baseline- und mind. einem Verlaufswert beträgt in Sensitivitätsanalyse 1, je nach Endpunkt, 76,4%-77,9% im Ciltacel-Arm und 75,4%-77,7% im Kontrollarm,	44,98 Monate vs. NE HR=0,42 [0,27; 0,67]; p=0,0002	44,98 Monate vs. NE HR=0,45 [0,27; 0,75] p=0,0021	5,39 [3,58; 7,21] p<0,0001 SMD=0,25 [0,04; 0,45]	MySim-Q Total Impact Score – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung		MySim-Q Total Impact Score – Veränderung zu Baseline	NE vs. NE HR=0,61 [0,32; 1,19]; p=0,1453	NE vs. NE HR=0,51 [0,23; 1,11] p=0,0888	-0,17 [0,28; -0,05] p=0,0044 SMD=-0,20 [-0,44; 0,01]	Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MySim-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; NE: Nicht erreicht, PGIS: Patient Global Impression of Severity; SMD: standardisierte mittlere Differenz.			
44,98 Monate vs. NE HR=0,42 [0,27; 0,67]; p=0,0002	44,98 Monate vs. NE HR=0,45 [0,27; 0,75] p=0,0021	5,39 [3,58; 7,21] p<0,0001 SMD=0,25 [0,04; 0,45]												
MySim-Q Total Impact Score – Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung		MySim-Q Total Impact Score – Veränderung zu Baseline												
NE vs. NE HR=0,61 [0,32; 1,19]; p=0,1453	NE vs. NE HR=0,51 [0,23; 1,11] p=0,0888	-0,17 [0,28; -0,05] p=0,0044 SMD=-0,20 [-0,44; 0,01]												
Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MySim-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; NE: Nicht erreicht, PGIS: Patient Global Impression of Severity; SMD: standardisierte mittlere Differenz.														

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und in Sensitivitätsanalyse 2, je nach Endpunkt, 87,5%-88,9% im Ciltacel-Arm und 82,0%-84,4% im Kontrollarm. Die Ergebnisse beider Sensitivitätsanalysen in der Endpunktkategorie Morbidität sind weitgehend konsistent zu den im Dossier präsentierten Auswertungen. Es zeigen sich weiterhin signifikante Vorteile sowohl in der Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung als auch in der LS-Mittelwert-Differenz für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Dyspnoe, Fatigue und Obstipation sowie für den Endpunkt MySIm-Q Total Symptom Score. Die Vorteile in letzteren drei Endpunkten sind darüber hinaus auch konsistent zu den Ergebnissen von Sensitivitätsanalyse 1 zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, in denen hierin ebenfalls statistisch signifikante Vorteile unter Ciltacel gezeigt werden konnten (vgl. Tabelle 8 Anhang 2) sowie, mit Ausnahme der Symptomskala Fatigue, der Dossieranalyse zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Der in der Dossieranalyse gezeigte Vorteil in der Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung für die EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen wird in keiner der Sensitivitätsanalysen repliziert, während sich der Vorteil im Endpunkt PGIS lediglich in Sensitivitätsanalyse 2, nicht jedoch in Sensitivitätsanalyse 1, widerspiegelt. In Sensitivitätsanalyse 2 kommt zusätzlich ein neuer Vorteil unter Ciltacel in der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Insomnie hinzu, der in Einklang mit dem in der Dossieranalyse gezeigten Vorteil in der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung steht.	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen in der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität Die detaillierten Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 1 (Zeit bis zur erstmaligen und bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung) zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind in Tabelle 9 in Anlage 2 dargestellt. Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der signifikanten Endpunkte befinden sich in Anlage 2. Die detaillierten Ergebnisse von Sensitivitätsanalyse 2 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind Tabelle 11 in Anlage 2 zu entnehmen. Weiterführende Angaben sind dem Zusatzanalysendokument zu entnehmen (7). Der Anteil der in den Sensitivitätsanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berücksichtigten Patienten mit einem Baseline- und mind. einem Verlaufswert beträgt in Sensitivitätsanalyse 1, je nach Endpunkt, 77,9% im Ciltacel-Arm und 76,3%-77,7% im Kontrollarm, und in Sensitivitätsanalyse 2, je nach Endpunkt, 88,5%-88,9% im Ciltacel-Arm und 82,5%-84,4% im Kontrollarm. Auch die Ergebnisse der Dossieranalyse in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität spiegeln sich konsistent in beiden Sensitivitätsanalysen wider. Es zeigen sich im EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand sowie in allen Funktionsskalen mit Ausnahme von Soziale Funktion in allen Analysen (Dossieranalyse und Sensitivitätsanalyse 1 zur Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung und Sensitivitätsanalyse 2) durchweg Vorteile zugunsten von Ciltacel. Zusätzlich zeigt sich in Sensitivitätsanalyse 2 erstmals ein Vorteil unter Ciltacel im Endpunkt MySIIm-Q Impact Score. Die in der	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dossieranalyse und in Sensitivitätsanalyse 1 gezeigten Vorteile in der Zeit bis zur erstmaligen bestätigten Verschlechterung in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Physische Funktion, Rollenfunktion und Kognitive Funktion stehen darüber hinaus in Einklang mit den in Sensitivitätsanalyse 1 gezeigten Vorteilen in der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung in diesen Funktionsskalen (vgl. Tabelle 9 Anlage 2). Auch in der Dossieranalyse zeigt sich ein Vorteil in der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung in der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Physische Funktion. Vorgeschlagene Änderung: Die Erhebungszeitpunkte der PRO in der Studie CARTITUDE-4 bilden in beiden Studienarmen alle relevanten Therapieabschnitte ab und lassen trotz der unterschiedlichen Therapiekonzepte eine sinnvolle Auswertung der patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Die ergänzend eingereichten Sensitivitätsanalysen der Responderanalysen sowie der MMRM-Analysen zeigen konsistente Vorteile von Ciltacel im Vergleich zu den Auswertungen im Dossier und bestätigen, dass keine potenzielle Benachteiligung des Kontrollarmes aufgrund der in der Studie gewählten Erhebungszeitpunkte besteht. Die im Dossier eingereichten Responderanalysen sind damit geeignet für belastbare Aussagen zur Bewertung des Zusatznutzens in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.	<u>Morbidität</u> <i>EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen</i> 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.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i> 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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <i>Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire (MySIm-Q) – Total Symptom Score</i> Zur Erfassung von Symptomen des multiplen Myeloms wird in der Studie CARTITUDE-4 der vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelte

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <u>Lebensqualität</u> <i>EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen</i> 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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<i>Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire (MySIm-Q) – Total Impact Score</i> 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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
S. I.13, Z. 22ff S. I.70, Z. 13ff	4. Auf Basis der Studie CARTITUDE-4 können Aussagen zum Zusatznutzen von Ciltacel unabhängig von der Anzahl vorheriger Therapien getroffen werden Zitat aus der Nutzenbewertung: „Des Weiteren sind auf Basis der Ergebnisse der Studie CARTITUDE-4 keine Aussagen für Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien möglich, da ausschließlich Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien in die Studie eingeschlossen wurden.“	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„Ein Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien, für die DPd oder PVd keine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt, und für Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien nicht belegt.“ Anmerkung: Das IQWiG beschränkt die Aussage zum Zusatznutzen auf Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien, weil nur solche Patienten in die Studie CARTITUDE-4 eingeschlossen wurden. Aus Sicht von J&J kann die Studie für das gesamte Anwendungsgebiet unabhängig von der Anzahl vorheriger Therapien herangezogen werden. Eine Aufteilung des Anwendungsgebietes in zwei Teilpopulationen auf Basis der Anzahl der Vortherapien ist aus folgenden Gründen nicht sachgerecht: Die Art der eingesetzten vorherigen Therapie (Substanzklassen) ist bei der Wahl der Rezidivtherapie wichtiger als die Anzahl vorheriger Therapien Die in der Vergangenheit gebräuchliche Einteilung nach Anzahl der Vortherapien bei der Therapiewahl wurde im Rahmen der aktuell gültigen Onkopedia-Leitlinie von Oktober 2024 durch die Kriterien Art der Vortherapie und Refraktäritätsstatus auf bestimmte Substanzklassen abgelöst. Ausschlaggebend war, dass die starre Terminologie in Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie etc. in den letzten Jahren bei einem hinsichtlich der erhaltenen Art und Intensität der Vortherapien stetig heterogener werdenden Patientenkollektiv zu einer Unschärfe in der Begrifflichkeit der Vorbehandlungen, auch in den Zulassungstexten, geführt habe (11).	Die vorliegenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Diese Sichtweise schlägt sich auch in der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet nieder, die im Januar 2025 durch den G-BA geändert wurde, wonach keine nach Anzahl der Therapielinien unterschiedenen Teilpopulationen mehr definiert werden (12). Es liegen keine Hinweise auf Wirksamkeitsunterschiede nach Anzahl der Vortherapien vor In der Studie CARTITUDE-4 liegen keine Effektmodifikationen in der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ciltacel nach der Anzahl der vorangegangenen Therapien vor. Auch in der die Erstzulassung von Ciltacel begründenden Studie CARTITUDE-1 lagen keine Wirksamkeits- und Verträglichkeitsunterschiede zwischen Patienten mit 3 Vortherapien und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien vor (13). Aufgrund der fehlenden Effektmodifikation kann von der Wirksamkeit unabhängig von der Anzahl vorheriger Therapien ausgegangen werden. Das Heranziehen der Studie CARTITUDE-4 für Aussagen zum Zusatznutzen von Ciltacel unabhängig von der Anzahl vorheriger Therapien steht in Einklang mit der Spruchpraxis des GBA Das Heranziehen der Studie CARTITUDE-4 für die Bewertung des Zusatznutzens im gesamten Anwendungsgebiet steht in Einklang mit der bisherigen Spruchpraxis des G-BA in früheren Nutzenbewertungsverfahren im rezidierten Multiplen Myelom, in	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	denen ähnliche Fragestellungen und Evidenzkonstellationen vorlagen. Insbesondere sind hierbei folgende Verfahren hervorzuheben: 1. Elotuzumab: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-232) - Indikation: Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben - Evidenzgrundlage: RCT ELOQUENT-2 (Patienten mit ein bis drei Vortherapien) - Beschluss 01.12.2016: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (14) 2. Carfilzomib: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-302) - Indikation: Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben - Evidenzgrundlage: RCT ASPIRE (Patienten mit ein bis drei Vortherapien) - Beschluss 15.02.2018: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (15) 3. Carfilzomib: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, in Kombination mit Dexamethason (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-302) - Indikation: Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Evidenzgrundlage: RCT ENDEAVOR (Patienten mit ein bis drei Vortherapien) - Beschluss 15.02.2018: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (15) Genau wie bei Ciltacel umfassen die Anwendungsgebiete in den oben genannten Verfahren Patienten mit mindestens einer Vortherapie. Gleichmaßen umfassen die bewerteten randomisierten kontrollierten Studien, analog zur CARTITUDE-4, Patienten mit einer bis drei Vortherapien. Patienten mit mehr als drei Vortherapien wurden nicht in die Studien eingeschlossen. Der G-BA hat in allen drei Verfahren einen Zusatznutzen für das gesamte Anwendungsgebiet, einschließlich für die Behandlung von Patienten mit mehr als drei Vortherapien, beschlossen. Ergänzende Evidenz der emulierten Zielstudie aus den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion bestätigt den Zusatznutzen von Ciltacel im gesamten Anwendungsgebiet Zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung wurde die bestverfügbare Evidenz gemäß Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerFO des G-BA herangezogen (16). Mit der im Dossier präsentierten Studie CARTITUDE-4 liegt eine randomisiert kontrollierte Studie im Anwendungsgebiet vor. Aus Sicht von J&J ist die Studie CARTITUDE-4 daher die maßgebliche Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung. Mit der vorgelegten Stellungnahme wird ergänzend Evidenz der einarmigen Phase-1b/2-Studie CARTITUDE-1 und der prospektiven, nicht-interventionellen, einarmigen Studie LocoMMotion unter Generierung einer vergleichenden Analyse vorgelegt	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Anhang-A der Stellungnahme). Die Studien untersuchen Ciltacel bzw. den gängigen Therapiestandard bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens 3 Vortherapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator (IMiD) und einen Proteasom-Inhibitor (PI) sowie einen CD38-Antikörper. Die Studie LocoMMotion spiegelt das Studiendesign der Studie CARTITUDE-1, um die Homogenität beider Studien hinsichtlich Einschlusskriterien, Beobachtungsdauer und erhobener Endpunkte zu maximieren und wurde für den Vergleich präspezifiziert. Die ergänzende Analyse untersucht spezifisch die in der CARTITUDE-4 nicht eingeschlossenen Patienten mit mindestens 4 Vortherapien. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit der RCT CARTITUDE-4: Für das Gesamtüberleben ergeben sich deutliche Effekte zugunsten einer Behandlung mit Ciltacel. Eine Behandlung mit Ciltacel führt bei den stark vorbehandelten Patienten zu einer ca. 70%-igen Reduktion des Risikos zu versterben (HR 0,24, 95%-KI 0,12; 0,46). Damit bestätigt die zusätzliche Analyse, dass der Vorteil durch eine Behandlung mit Ciltacel und damit der Zusatznutzen unabhängig von der Anzahl vorheriger Therapien besteht. Vorgeschlagene Änderung: Zusammenfassend ergibt sich für das gesamte Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär	<u>Limitation der Datengrundlage:</u> 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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sind“, ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie.	autoleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Aufgrund dessen wird die Bewertung getrennt für zwei Patientengruppen vorgenommen, entsprechend der Anzahl der Vortherapien. <u>Bewertung des Zusatznutzens:</u> 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) <u>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;</u>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor</u> a2) <u>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</u> 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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Nebenwirkungen liegen anhand der patientenberichteten Endpunkte (EORTC QLQ-C30, PGIS, EQ-5D VAS, MySI-m-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.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	5. Weitere Themen zu denen Stellung genommen wird:	
S. I. 13, Z. 29ff	5.1 Brückentherapie ist für alle Patienten im Ciltacel-Arm angezeigt gewesen Zitat aus der Nutzenbewertung: „Aus den im Dossier vorliegenden Informationen ist jedoch nicht ersichtlich, inwiefern für alle Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine Brückentherapie indiziert war.“	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: In der Studie CARTITUDE-4 erhielten alle Patienten im Ciltacel-Arm mindestens 1 Zyklus einer Brückentherapie mit DPd oder PVD. Gemäß der Fachinformation von Ciltacel ist eine Brückentherapie nach Ermessen des behandelnden Arztes in Betracht zu ziehen (2). Eine Brückentherapie ist vor der CAR-T-Zell-Infusion für fast alle Patienten unerlässlich und hat das Hauptziel, die Tumorlast zu verringern sowie das schnelle Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Frühe Progressionen werden mit einer verkürzten Überlebenszeit und erhöhten Raten von CAR-T-assoziierten Toxizitäten in Verbindung gebracht (17, 18), Brückentherapien sollten insbesondere bei Patienten mit aggressiver Erkrankung und hoher Tumorlast zur Überbrückung der Herstellungszeit in Betracht gezogen werden (18). In der Versorgungsrealität wird lediglich in Einzelfällen auf eine Brückentherapie verzichtet. In vorherigen Nutzenbewertungsverfahren wurde die klinische Relevanz der Brückentherapie bereits diskutiert. Daraus wird ersichtlich, dass der Großteil der Patienten in der klinischen Realität eine Brückentherapie während der Herstellungszeit der Infusion bekommt, um die Tumorlast zu verringern und die Erkrankung zu stabilisieren (19). Vorgeschlagene Änderung: Unter Berücksichtigung der aktuellen Versorgungsrealität ist der Einsatz einer Brückentherapie für alle Patienten in der Studie CARTITUDE-4 sachgerecht.	Die vorliegenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zur Brückentherapie:</u> Gemäß Fachinformation ist eine Brückentherapie vor Verabreichung von Ciltacabtagen autoleucel gemäß ärztlicher Einschätzung in Betracht zu

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
S. I. 11, Z. 4ff	5.2 Eine Hochdosistherapie mit autologer oder allogener SZT ist aus Sicht von J&J keine zVT-Option Zitat aus der Nutzenbewertung: „Die daraus resultierende Festlegung der Vergleichstherapie durch den pU entspricht weitgehend der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vom 07.01.2025. Abweichend von dieser benennt der pU allerdings eine Hochdosistherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation sowie eine Hochdosistherapie gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation nicht als Therapieoptionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie. Diese Abweichung bleibt für die Nutzenbewertung jedoch ohne Konsequenz, da sie keine Auswirkung auf die Vollständigkeit des Studienpools hat.“	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Aus Sicht von J&J stellt eine Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation keinen Bestandteil der zVT im Anwendungsgebiet dar. Zwar ist prinzipiell auch der Einsatz einer Stammzelltransplantation im Rezidiv möglich. Gemäß S3-Leitlinie sollte bzw. kann transplantationsfähigen Patienten im ersten Rezidiv eine (erneute) autologe (oder allogene) Transplantation angeboten werden, jedoch erachtet J&J diese als keine regelhafte, sondern nur in Einzelfällen einzusetzende Therapieoption (3). Bestätigt wird dies durch die Onkopedia-Leitlinie, nach der der Einsatz von autologen Stammzelltransplantationen im Rezidiv im Einzelfall erwogen werden kann, beispielsweise bei langem Ansprechen auf die erste Hochdosistherapie oder fehlenden alternativen therapeutischen Optionen (11). Die Onkopedia-Leitlinie verweist dabei auf die 2021 veröffentlichten randomisierten Daten der ReLapsE Studie der German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) (11). Eine aktuellere Auswertung von 2023 nach mehr als 8 Jahren Beobachtungszeit zeigt, dass eine autologe Stammzelltransplantation im rezidierten Myelom selbst gegenüber einer Zweifachkombination weder in der Gesamtpopulation noch in der Gruppe tatsächlicher transplantierten Patienten beim progressionsfreien Überleben oder Gesamtüberleben überlegen ist. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Daten eine Re-Transplantation im Rezidiv nicht unterstützen (20). Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) als Herausgeberin der Onkopedia-Leitlinie erwähnt in ihrer Stellungnahme im Beratungsverfahren 2024-B-173 den Einsatz einer	Die vorliegenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Ciltacabtagen autoleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stammzelltransplantation bei rezidierten und refraktären Patienten mit Multiplem Myelom unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und der deutschen Versorgungspraxis nicht (21). Der Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation im Rezidiv ist laut Onkopedia-Leitlinie unklar und wird derzeit in einer Erprobungsstudie des G-BA untersucht (11). Vorgeschlagene Änderung: Eine Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation stellt keinen Bestandteil der zVT im Anwendungsgebiet dar.	Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ciltacabtagen autoleucel: Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von [...] – Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (nur für Personen nach einer Vortherapie, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind; nach Erreichen einer Remission) und

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation¹ (nur für Personen nach einer Vortherapie, die für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind; nach Erreichen einer Remission) <i>Stammzelltransplantation</i> 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

¹ 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).

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
S. I. 55, Z. 24ff	5.3 Der MySIm-Q ist ein valides Instrument zur Erhebung patientenberichteter Symptomatik und Lebensqualität Zitat aus der Nutzenbewertung: „Aus den vom pU im Dossier vorgelegten Quellen zur Entwicklung des MySIm-Q lässt sich jedoch nicht ableiten, dass dieser als valides Instrument zur Erhebung von Symptomen und Beeinträchtigungen bei Patientinnen und Patienten mit multiplem	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Myelom eingesetzt werden kann. Dies ist darin begründet, dass die Validierung des MySIm-Q noch nicht vollständig erfolgt ist, insbesondere fehlen im Dossier Angaben zu Untersuchungen der psychometrischen Eigenschaften des Total Impact Scores.“ Anmerkung: Zusätzlich zu den im Dossier vorgelegten Quellen zur Entwicklung und Validierung des MySIm-Q liegt inzwischen eine vollständige Validierung des Instruments vor, einschließlich Untersuchungen der psychometrischen Eigenschaften des Total Impact Scores. Die Validierung wurde auf Basis der CARTITUDE-4-Studienpopulation durchgeführt und befindet sich derzeit im Peer Review-Prozess einer medizinischen Fachzeitschrift. Im Rahmen verschiedener Auswertungen, bspw. zur internen Konsistenz, Konvergenz- und Diskriminationsvalidität sowie Known-Groups Validität, konnte die Reliabilität und Konstruktvalidität des MySIm-Q bestätigt werden. Die Ergebnisse zeigen, dass der MySIm-Q ein reliables und valides Instrument zur Erhebung der patientenberichteten Symptomatik und Lebensqualität im Kontext der sich stetig wandelnden Therapielandschaft des Multiplen Myeloms ist (22). Vorgeschlagene Änderung: Der MySIm-Q ist ein valides Instrument zur Erhebung von Symptomen und Beeinträchtigungen bei Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom.	Die vorliegenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers zum MySIm-Q werden zur Kenntnis genommen. <i>Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire (MySIm-Q) – Total Symptom Score</i> Zur Erfassung von Symptomen des multiplen Myeloms wird in der Studie CARTITUDE-4 der vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelte

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Ciltacabtagene Autoleucel (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. IQWiG-Berichte – Nr. 1942. Auftrag: A24-116. Version: 1.0, Stand: 26.02.2025. 2025 [abgerufen am: 18.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8185/2024-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ciltacabtagene-autoleucel_D-1074.pdf.
2. Janssen-Cilag International N.V. *Fachinformation CARVYKTI® Infusionsdispersion*. Stand: Juli 2024. 2024. www.fachinfo.de.
3. Leitlinienprogramm Onkologie - Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom*, Langversion 1.0, Februar 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL. 2022 [abgerufen am: 18.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
4. Richardson P, Beksac M, Oriol A, Lindsay J, Schjesvold F, Galli M, et al. *Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Final Survival and Subgroup Analyses From the OPTIMISMM Trial*. Eur J Haematol. 2025.
5. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, et al. *Subcutaneous daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (APOLLO): extended follow up of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial*. Lancet Haematol. 2023;10(10):e813-e824.
6. European Medicines Agency (EMA). *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/118923/2024. Assessment report. Carvykti. International non-proprietary name: ciltacabtagene autoleucel*. 22 February 2024. 2024.
7. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysen Stellungnahme (CARTITUDE-4, Sensitivitätsanalysen)*. 2025.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason)*. Vom 20. August 2020. 2020 [abgerufen am: 21.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4426/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-522_BAnz.pdf.
9. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Daratumumab (Darzalex®). Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. Modul 4 B*. Stand: 14.02.2020. 2020 [abgerufen am: 21.03.2025].

Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3533/2020-02-14_Modul4B_Daratumumab.pdf.

10. Johnson & Johnson. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ciltacabtagene Autoleucel (CARVYKTI®). Modul 4 A. Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind.* Stand: 27.11.2024. 2024 [abgerufen am: 17.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8184/2024_11_27_Modul4A_Ciltacel.pdf.
11. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia-Leitlinie Multiples Myelom.* Stand: Oktober 2024. 2024 [abgerufen am: 18.03.2025]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2024-B-322-z (2024-B-173). Ciltacabtagene Autoleucel zur Behandlung des rezidivierten oder refraktärem Multiplen Myeloms.* Datum: 08.01.2025. 2025.
13. Jakubowiak A, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, et al. *Efficacy and Safety of Ciltacabtagene Autoleucel in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 Subgroup Analysis.* Blood. 2021;138(Supplement 1):3938.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elotuzumab.* Vom 1. Dezember 2016. 2016 [abgerufen am: 21.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2774/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_BAnz.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib. (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro-Grenze).* Vom 15. Februar 2018. 2018 [abgerufen am: 21.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3220/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_BAnz.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. September 2024, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 02.01.2025 B1, in Kraft getreten am 3. Januar 2025.* Stand: 3. Januar 2025. 2025 [abgerufen am: 17.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO_2024-09-19_iK_2025-01-03.pdf.

17. Fandrei D, Seiffert S, Rade M, Rieprecht S, Gagelmann N, Born P, et al. *Bispecific Antibodies as Bridging to BCMA CAR-T Cell Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*. Blood Cancer Discov. 2025;6(1):38-54.
18. Bhaskar ST, Dholaria BR, Sengsayadeth SM, Savani BN, Oluwole OO. *Role of bridging therapy during chimeric antigen receptor T cell therapy*. EJHaem. 2022;3(Suppl 1):39-45.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses. hier: Axicabtagen-Ciloleucel (D-1078). 11. November 2024. Stenografisches Wortprotokoll*. 2024 [abgerufen am: 18.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1097/2024-11-11_Wortprotokoll_Axicabtagen-Ciloleucel_D-1078.pdf.
20. Baertsch M-A, Schlenzka J, Hielscher T, Raab MS, Sauer S, Merz M, et al. *Salvage Autologous Transplant and Lenalidomide Maintenance Versus Continuous Lenalidomide/Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma: Long Term Follow up Results of the Randomized GMMG Phase III Multicenter Trial Relapse*. Blood. 2023;142(Supplement 1):782-782.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2024-B-173. Ciltacabtagene Autoleucel zur Behandlung des rezidierten oder refraktärem Multiplen Myeloms. Datum: 21. Oktober 2024*. 2024.
22. Gries K. *Validation of the Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire (MySIm-Q) in Patients With Multiple Myeloma Who Were Enrolled in the CARTITUDE-4 Trial*. Value in Health Manuscripts [Unpublished]. 2025.

Anlage 1: Verträglichkeit

Tabelle 6: Übersicht der ausgewerteten SOC und PT in den zugehörigen UE von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse	Übersicht der Types, High Level Group Terms (HLGT) und preferred terms (PT)
Cytokine Release Syndrome (CRS)	PT cytokine release syndrome
CAR-T cell-related neurotoxicity	SOC Nervous system disorders • HLGT Cranial nerve disorders (excl neoplasms) - PT Facial paralysis - PT Facial paresis - PT Anosmia - PT IIIrd nerve paralysis - PT Trigeminal palsy • HLGT Encephalopathies - Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome - Encephalopathy • HLGT Neurological disorders NEC - PT Dysgraphia - PT Aphasia - PT Depressed level of consciousness - PT Dysarthria - PT Hypoaesthesia - PT Neuralgia - PT Ataxia - PT Balance disorder - PT Coordination abnormal - PT Dysgeusia - PT Dysmetria - PT Lethargy - PT Paraesthesia - PT Somnolence

	- PT Syncope • HLGT Headaches - PT Headache • HLGT Encephalopathies - PT Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome • HLGT Peripheral neuropathies - PT Peripheral sensory neuropathy - PT Peripheral motor neuropathy - PT Polyneuropathy • HLGT Central nervous system infections and inflammations - PT Immune-mediated myelitis • HLGT Central nervous system vascular disorders - PT Subarachnoid haemorrhage • HLGT Cranial nerve disorders (excl neoplasms) - PT Facial paralysis • HLGT Movement disorders (incl parkinsonism) - PT Tremor - PT Bradykinesia - PT Extrapyrmidal disorder - PT Micrographia - PT Parkinsonism - PT Reduced facial expression • HLGT Mental impairment disorders - PT Amnesia - PT Disturbance in attention SOC Psychiatric disorders • HLGT Sleep disorders and disturbances - PT Insomnia - PT Sleep disorder • HLGT Anxiety disorders and symptoms - PT Agitation • HLGT Deliria (incl confusion) - PT Confusional state • HLGT Depressed mood disorders and disturbances - PT Depression - PT Psychomotor retardation

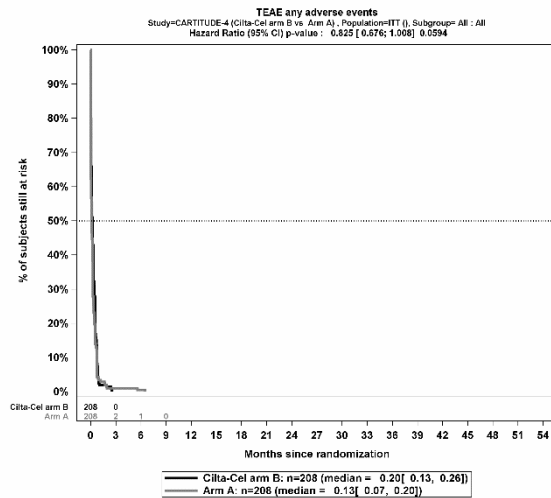
	• HLGT Disturbances in thinking and perception - Bradyphrenia • HLGT Mood disorders and disturbances NEC - PT Apathy - PT Flat affect - PT Mood altered SOC Eye disorders • HLGT Vision disorders - PT Diplopia - PT Vision blurred SOC General disorders and administration site conditions • HLGT General system disorders NEC - PT Gait disturbance - PT Asthenia SOC Gastrointestinal disorders • HLGT Oral soft tissue conditions - PT Paraesthesia oral SOC Renal and urinary disorders • HLGT Urinary tract signs and symptoms - PT Urinary incontinence SOC Respiratory, thoracic and mediastinal disorders • HLGT Respiratory tract signs and symptoms - PT Dysphonia
Second Primary Malignancy	Type Cutaneous/non-invasive malignancies - PT Basal cell carcinoma - PT Bowen's disease Lip squamous cell carcinoma - PT Malignant melanoma - PT Malignant melanoma in situ - PT Squamous cell carcinoma of skin Type Hematologic malignancies - PT Acute myeloid leukaemia only - PT Epstein-Barr virus associated lymphoma

	- PT Myelodysplastic syndrome and Acute myeloid leukaemia - PT Myelodysplastic syndrome only - PT Myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia - PT Peripheral T-cell lymphoma unspecified Type Non-cutaneous/invasive malignancies - PT Adenocarcinoma gastric - PT Angiosarcoma - PT Clear cell renal cell carcinoma - PT Invasive ductal breast carcinoma - PT Invasive lobular breast carcinoma - PT Lung adenocarcinoma - PT Malignant fibrous histiocyoma - PT Neoplasm of appendix - PT Papillary thyroid cancer - PT Prostate cancer - PT Renal cell carcinoma - PT Serous cystadenocarcinoma ovary - PT Tonsil cancer

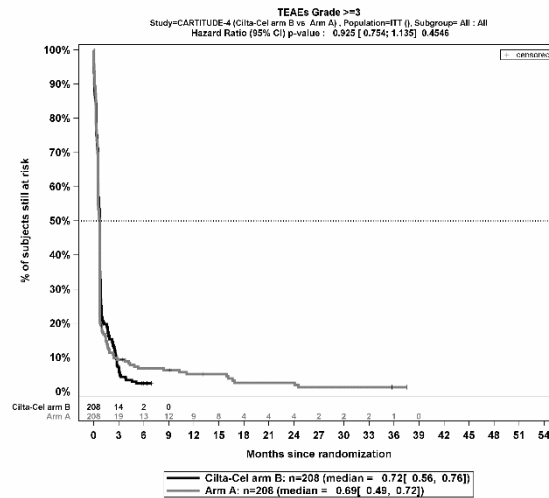
Abbildungen: Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtraten der Verträglichkeit, Sensitivitätsanalyse 1 und 2

Gesamtraten

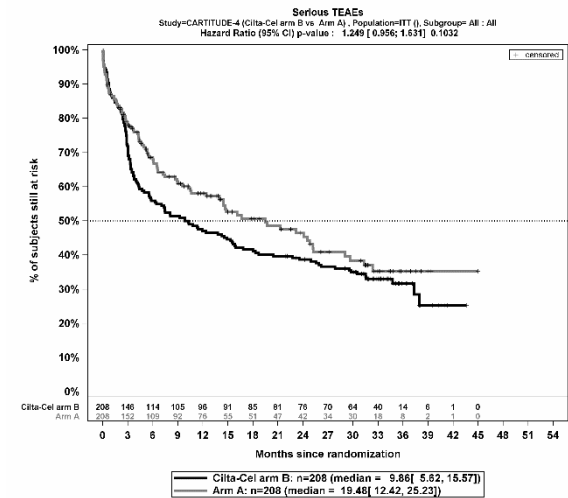
Sensitivitätsanalyse 1



Jegliche UE

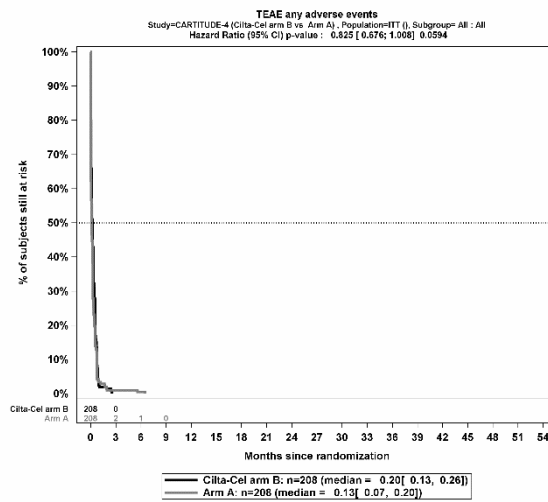


Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)

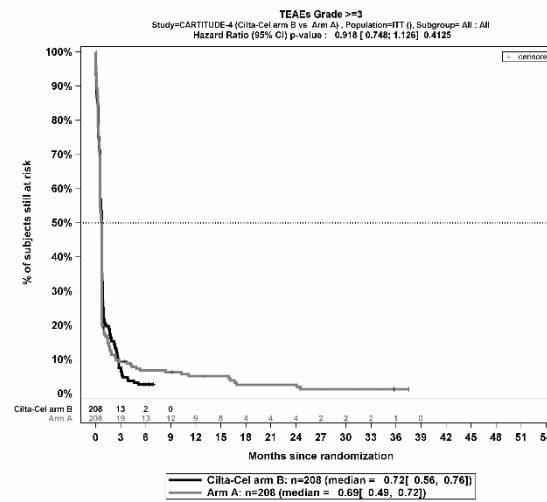


Schwerwiegende UE

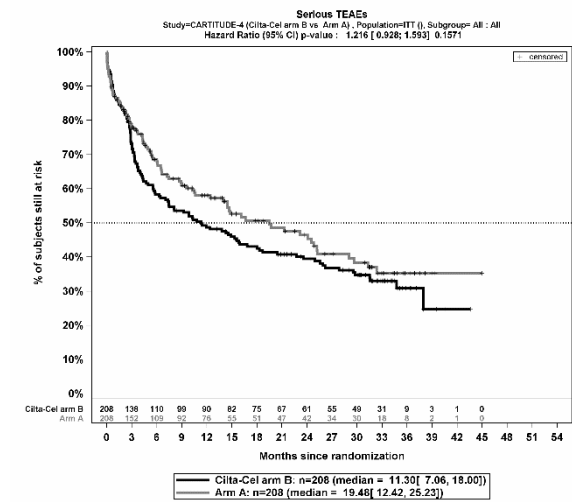
Sensitivitätsanalyse 2



Jegliche UE



Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)



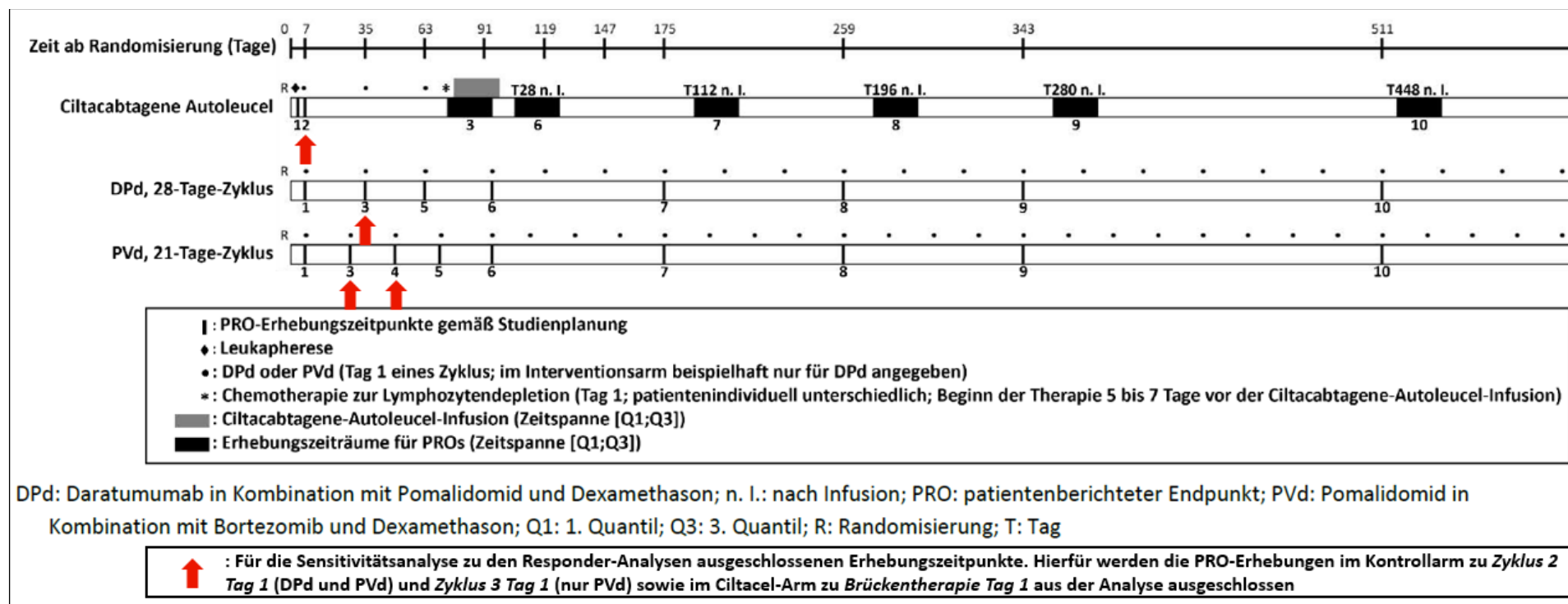
Schwerwiegende UE

Anlage 2: Patientenberichtete Endpunkte

Tabelle 7: Präspezifizierte Erhebungszeitpunkte der PRO in der Studie CARTITUDE-4

CARTITUDE-4			
Erhebungszeitpunkt	Ciltacel	PVd oder DPd	
		PVd	DPd
1	Apherese	Zyklus 1 Tag 1	Zyklus 1 Tag 1
2	Zyklus 1 Tag 1 der Überbrückungstherapie	N/A	N/A
3	Tag 1 der Konditionierungstherapie	Zyklus 2 Tag 1	Zyklus 2 Tag 1
4	N/A	Zyklus 3 Tag 1	N/A
5	N/A	Zyklus 4 Tag 1	Zyklus 3 Tag 1
6	Post-Infusion Tag 28	Zyklus 5 Tag 1	Zyklus 4 Tag 1
7	Post-Infusion Tag 112	Zyklus 9 Tag 1	Zyklus 7 Tag 1
8	Post-Infusion Tag 196	Zyklus 13 Tag 1	Zyklus 10 Tag 1
9	Post-Infusion Tag 280	Zyklus 17 Tag 1	Zyklus 13 Tag 1
10+	Post-Infusion Tag 448 (danach alle 24 Wochen)	Zyklus 25 Tag 1 (danach alle 8 Zyklen)	Zyklus 19 Tag 1 (danach alle 6 Zyklen)
Abkürzungen: Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; N/A: not available (nicht verfügbar); PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason.			

Abbildung 1: Schematische Darstellung der geplanten und für die Sensitivitätsanalyse berücksichtigten Erhebungszeitpunkte der PRO in der Studie CARTITUDE-4



Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 1

Morbidität

Tabelle 8: Ergebnisse für die patientenberichtete Morbidität, ergänzende Responder-Analysen, Sensitivitätsanalyse 1

Endpunkt	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte / EORTC QLQ-C30 ≥ MCID 10 Punkte								
EQ-5D VAS	59/208 (28,4%)	NA [31,93; NA]	36/211 (17,1%)	NA [34,00; NA]	1,95 [1,22; 3,13] p=0,0055	1,67 [1,16; 2,40] p=0,0062	11,4% [3,5%; 19,3%] p=0,0049	1,19 [0,78; 1,82] p=0,4137
EORTC QLQ-C30 Schmerz	72/208 (34,6%)	NA [23,03; NA]	61/211 (28,9%)	32,20 [29,14; NA]	1,31 [0,86; 1,98] p=0,2064	1,20 [0,91; 1,58] p=0,2059	5,7% [-3,1%; 14,6%] p=0,2046	0,86 [0,61; 1,21] p=0,3772
EORTC QLQ-C30 Fatigue	95/208 (45,7%)	8,81 [4,83; NA]	95/211 (45,0%)	6,08 [3,06; 9,43]	1,03 [0,69; 1,52] p=0,8992	1,01 [0,82; 1,25] p=0,8988	0,6% [-8,8%; 10,0%] p=0,8990	0,73 [0,54; 0,97] p=0,0286
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	59/208 (28,4%)	NA [NA; NA]	44/211 (20,9%)	35,65 [35,65; NA]	1,52 [0,96; 2,41] p=0,0767	1,35 [0,97; 1,88] p=0,0775	7,3% [-0,7%; 15,4%] p=0,0744	0,93 [0,62; 1,37] p=0,6981
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	80/208 (38,5%)	33,97 [17,38; NA]	78/211 (37,0%)	16,72 [8,67; NA]	1,07 [0,72; 1,60] p=0,7356	1,04 [0,82; 1,33] p=0,7355	1,6% [-7,6%; 10,8%] p=0,7355	0,74 [0,54; 1,02] p=0,0693
EORTC QLQ-C30 Insomnie	71/208 (34,1%)	38,90 [28,06; NA]	66/211 (31,3%)	18,86 [11,20; NA]	1,14 [0,76; 1,71] p=0,5325	1,09 [0,83; 1,44] p=0,5335	2,9% [-6,2%; 12,0%] p=0,5344	0,74 [0,53; 1,05] p=0,0910
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit	64/208 (30,8%)	39,92 [29,01; NA]	47/211 (22,3%)	NA [NA; NA]	1,56 [1,00; 2,42] p=0,0492	1,38 [0,999; 1,89] p=0,0507	8,4% [0,1%; 16,8%] p=0,0484	1,02 [0,70; 1,49] p=0,9162
EORTC QLQ-C30 Obstipation	53/208 (25,5%)	NA [33,97; NA]	72/211 (34,1%)	18,86 [8,67; NA]	0,66 [0,44; 1,01] p=0,0538	0,75 [0,55; 1,01] p=0,0571	-8,7% [-17,5%; 0,1%] p=0,0538	0,47 [0,33; 0,68] p<0,0001
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	68/208 (32,7%)	34,00 [28,52; NA]	47/211 (22,3%)	NA [NA; NA]	1,69 [1,10; 2,62] p=0,0171	1,47 [1,07; 2,01] p=0,0182	10,4% [1,9%; 19,0%] p=0,0164	1,05 [0,72; 1,53] p=0,8164

Endpunkt	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	47/208 (22,6%)	NA [NA; NA]	35/211 (16,6%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,90; 2,37] p=0,1241	1,36 [0,92; 2,03] p=0,1280	6,0% [-1,6%; 13,6%] p=0,1239	1,13 [0,73; 1,76] p=0,5830
MySlm-Q Total Symptom Score	21/208 (10,1%)	NA [NA; NA]	26/211 (12,3%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,43; 1,46] p=0,4572	0,82 [0,48; 1,40] p=0,4582	-2,3% [-8,3%; 3,7%] p=0,4574	0,49 [0,27; 0,89] p=0,0184
PGIS	39/208 (18,8%)	NA [NA; NA]	37/211 (17,5%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,66; 1,78] p=0,7468	1,07 [0,71; 1,61] p=0,7471	1,2% [-6,2%; 8,7%] p=0,7474	0,82 [0,52; 1,29] p=0,3914
Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte / EORTC QLQ-C30: ≥ MCID 10 Punkte								
EQ-5D VAS	19/208 (9,1%)	NA [NA; NA]	16/211 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,61; 2,48] p=0,5630	1,21 [0,64; 2,27] p=0,5614	1,6% [-3,7%; 6,8%] p=0,5606	0,78 [0,40; 1,54] p=0,4752
EORTC QLQ-C30 Schmerz	26/208 (12,5%)	NA [NA; NA]	26/211 (12,3%)	NA [34,89; NA]	1,01 [0,56; 1,80] p=0,9790	1,01 [0,61; 1,67] p=0,9790	0,1% [-6,2%; 6,4%] p=0,9790	0,65 [0,37; 1,12] p=0,1188
EORTC QLQ-C30 Fatigue	48/208 (23,1%)	NA [34,20; NA]	53/211 (25,1%)	NA [17,84; NA]	0,89 [0,57; 1,40] p=0,6151	0,92 [0,66; 1,28] p=0,6143	-2,1% [-10,2%; 6,1%] p=0,6148	0,56 [0,38; 0,84] p=0,0045
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	17/208 (8,2%)	NA [NA; NA]	15/211 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,56; 2,38] p=0,6998	1,14 [0,59; 2,22] p=0,7013	1,0% [-4,1%; 6,1%] p=0,7010	0,61 [0,30; 1,25] p=0,1807
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	29/208 (13,9%)	NA [NA; NA]	44/211 (20,9%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,37; 1,03] p=0,0638	0,67 [0,44; 1,03] p=0,0665	-6,9% [-14,2%; 0,4%] p=0,0624	0,39 [0,24; 0,62] p<0,0001
EORTC QLQ-C30 Insomnie	32/208 (15,4%)	NA [NA; NA]	31/211 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,61; 1,79] p=0,8681	1,04 [0,66; 1,63] p=0,8684	0,6% [-6,3%; 7,4%] p=0,8688	0,66 [0,40; 1,09] p=0,1023
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit	17/208 (8,2%)	NA [NA; NA]	11/211 (5,2%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,74; 3,58] p=0,2209	1,57 [0,76; 3,27] p=0,2254	3,0% [-1,8%; 7,8%] p=0,2209	0,99 [0,46; 2,13] p=0,9764

Endpunkt	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
EORTC QLQ-C30 Obstipation	20/208 (9,6%)	NA [NA; NA]	37/211 (17,5%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,28; 0,90] p=0,0181	0,55 [0,33; 0,91] p=0,0211	-8,0% [-14,5%; -1,4%] p=0,0176	0,35 [0,20; 0,60] p=0,0002
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	28/208 (13,5%)	NA [NA; NA]	16/211 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,99; 3,61] p=0,0493	1,78 [0,99; 3,20] p=0,0536	5,9% [0,0%; 11,8%] p=0,0489	1,09 [0,58; 2,03] p=0,7960
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	26/208 (12,5%)	NA [NA; NA]	12/211 (5,7%)	NA [NA; NA]	2,34 [1,15; 4,77] p=0,0166	2,19 [1,13; 4,24] p=0,0202	6,8% [1,3%; 12,3%] p=0,0158	1,41 [0,71; 2,81] p=0,3308
MySim-Q Total Symptom Score	5/208 (2,4%)	NA [NA; NA]	12/211 (5,7%)	NA [35,65; NA]	0,41 [0,14; 1,18] p=0,0869	0,424 [0,152; 1,178] p=0,0999	-3,3% [-7,1%; 0,5%] p=0,0869	0,22 [0,07; 0,67] p=0,0083
PGIS	9/208 (4,3%)	NA [NA; NA]	14/211 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,27; 1,51] p=0,3050	0,66 [0,29; 1,48] p=0,3077	-2,3% [-6,7%; 2,1%] p=0,3036	0,47 [0,20; 1,11] p=0,0830

a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).

d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an. Verbesserung: Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.

Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MySim-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: not available; OR: Odds Ratio; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 9: Ergebnisse für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität, ergänzende Responder-Analysen, Sensitivitätsanalyse 1

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
EORTC QLQ-C30 Physische Funktion	63/208 (30,3%)	NA [29,14; NA]	70/211 (33,2%)	28,39 [7,03; NA]	0,87 [0,58; 1,33] p=0,5286	0,91 [0,69; 1,21] p=0,5268	-2,9% [-11,7%; 6,0%] p=0,5258	0,61 [0,43; 0,86] p=0,0046
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	88/208 (42,3%)	22,24 [7,26; NA]	93/211 (44,1%)	5,98 [3,25; 11,27]	0,93 [0,63; 1,37] p=0,7186	0,96 [0,77; 1,20] p=0,7193	-1,7% [-11,3%; 7,8%] p=0,7193	0,70 [0,52; 0,94] p=0,0191
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	62/208 (29,8%)	NA [33,38; NA]	52/211 (24,6%)	34,00 [29,37; NA]	1,30 [0,85; 2,00] p=0,2326	1,21 [0,88; 1,66] p=0,2320	5,2% [-3,3%; 13,8%] p=0,2308	0,97 [0,67; 1,41] p=0,8760
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	85/208 (40,9%)	24,38 [11,07; NA]	87/211 (41,2%)	9,20 [5,72; 12,65]	0,98 [0,66; 1,46] p=0,9249	0,99 [0,79; 1,24] p=0,9249	-0,4% [-9,8%; 8,9%] p=0,9250	0,68 [0,50; 0,92] p=0,0115
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	95/208 (45,7%)	9,17 [6,18; NA]	83/211 (39,3%)	12,19 [6,31; 31,93]	1,29 [0,88; 1,90] p=0,1960	1,16 [0,93; 1,45] p=0,1989	6,2% [-3,2%; 15,7%] p=0,1971	0,93 [0,69; 1,26] p=0,6433
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand	80/208 (38,5%)	NA [9,40; NA]	78/211 (37,0%)	12,45 [8,54; 34,33]	1,06 [0,71; 1,58] p=0,7648	1,04 [0,81; 1,33] p=0,7637	1,4% [-7,8%; 10,7%] p=0,7637	0,76 [0,55; 1,04] p=0,0870
MySim-Q Total Impact Score	45/208 (21,6%)	NA [34,23; NA]	36/211 (17,1%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,82; 2,16] p=0,2416	1,27 [0,85; 1,89] p=0,2476	4,5% [-3,1%; 12,2%] p=0,2446	0,93 [0,60; 1,46] p=0,7602
Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte								
EORTC QLQ-C30 Physische Funktion	21/208 (10,1%)	NA [NA; NA]	35/211 (16,6%)	NA [32,03; NA]	0,57 [0,32; 1,01] p=0,0511	0,61 [0,37; 1,01] p=0,0553	-6,5% [-13,0%; 0,0%] p=0,0501	0,37 [0,21; 0,64] p=0,0004
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	38/208 (18,3%)	NA [NA; NA]	45/211 (21,3%)	37,06 [31,93; NA]	0,82 [0,51; 1,34] p=0,4320	0,86 [0,58; 1,26] p=0,4309	-3,1% [-10,7%; 4,5%] p=0,4302	0,51 [0,33; 0,80] p=0,0031

Studie	Ciltacel		DPd/PVd		Ciltacel vs. DPd/PVd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	17/208 (8,2%)	NA [NA; NA]	24/211 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,36; 1,33] p=0,2679	0,72 [0,40; 1,29] p=0,2689	-3,2% [-8,9%; 2,5%] p=0,2655	0,46 [0,25; 0,87] p=0,0160
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	34/208 (16,3%)	NA [NA; NA]	50/211 (23,7%)	NA [18,86; NA]	0,63 [0,39; 1,02] p=0,0590	0,69 [0,47; 1,02] p=0,0623	-7,4% [-15,1%; 0,3%] p=0,0590	0,40 [0,26; 0,63] p<0,0001
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	51/208 (24,5%)	NA [NA; NA]	34/211 (16,1%)	34,89 [34,89; NA]	1,71 [1,05; 2,79] p=0,0297	1,53 [1,04; 2,25] p=0,0313	8,5% [0,9%; 16,2%] p=0,0287	1,04 [0,67; 1,61] p=0,8550
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand	28/208 (13,5%)	44,98 [NA; NA]	38/211 (18,0%)	NA [29,37; NA]	0,70 [0,41; 1,20] p=0,1935	0,74 [0,48; 1,16] p=0,1950	-4,6% [-11,6%; 2,3%] p=0,1910	0,45 [0,27; 0,75] p=0,0021
MySIm-Q Total Impact Score	12/208 (5,8%)	NA [NA; NA]	15/211 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,36; 1,75] p=0,5741	0,81 [0,39; 1,69] p=0,5742	-1,4% [-6,1%; 3,4%] p=0,5727	0,51 [0,23; 1,11] p=0,0888

a: Analyse-Population: Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3).

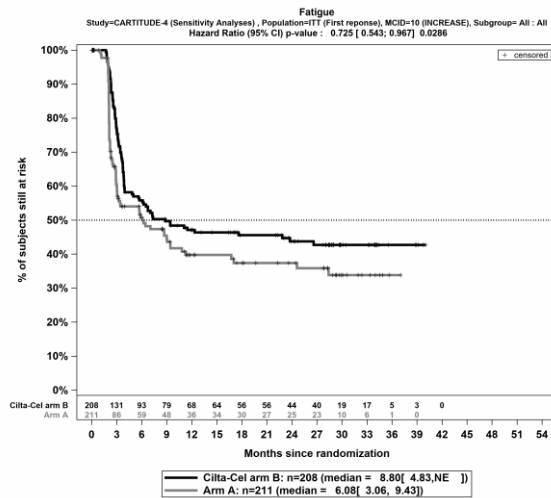
d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren Therapie nach Maßgabe des Studienarztes (DPd vs. PVd), Internationale Staging System (ISS)-Stadium (I vs. II vs. III) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3). Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an. Verbesserung: Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ciltacel an.

Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MySIm-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

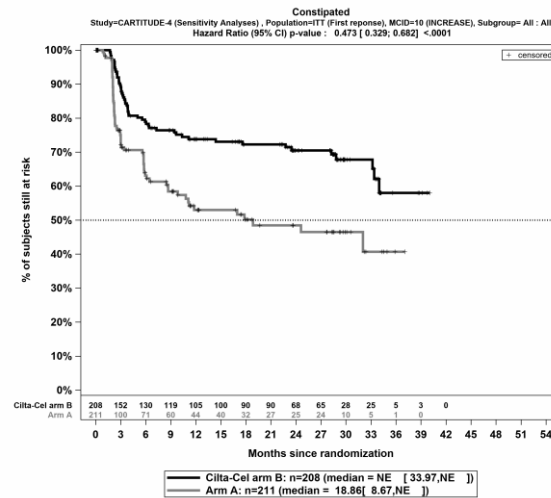
Abbildung: Kaplan-Meier-Kurven der signifikanten patientenberichteten Endpunkte in Sensitivitätsanalyse 1

Morbidität

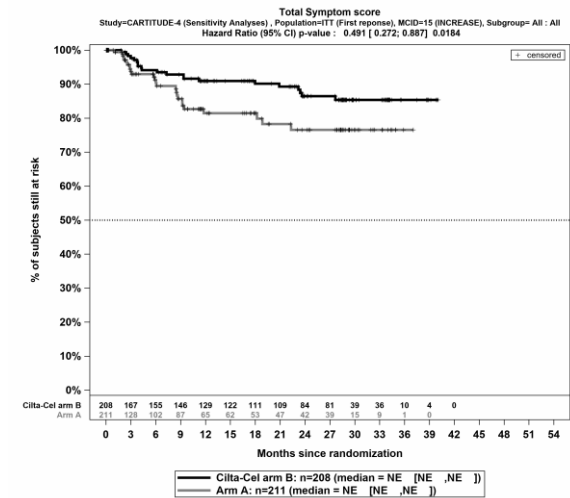
Erstmalige Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte



EORTC-QLQ-C30 Fatigue

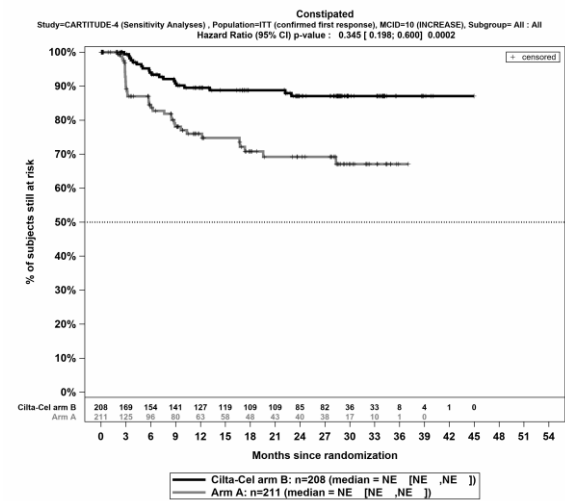
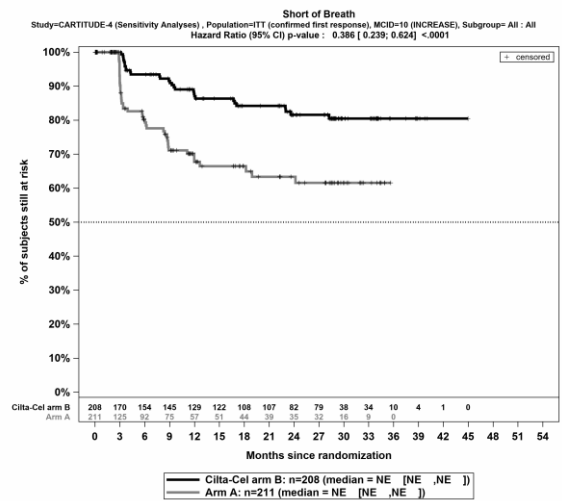
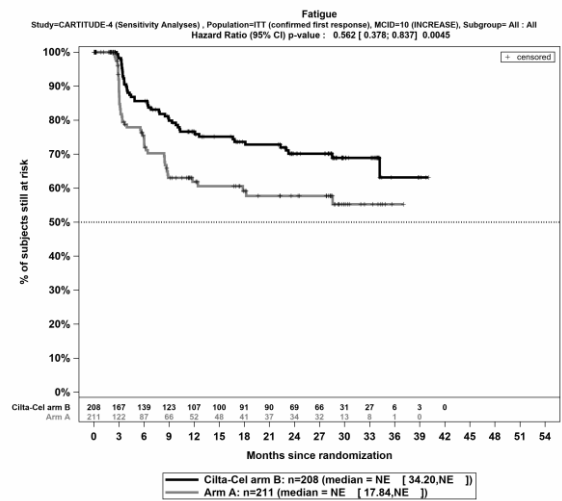


EORTC-QLQ-C30 Obstipation

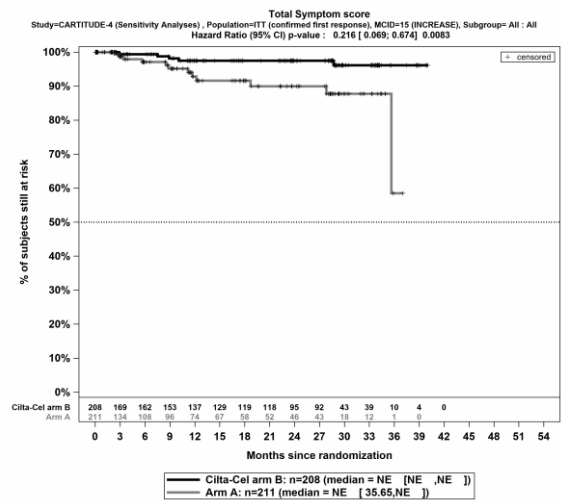


MySim-Q Total Symptom Score

Erstmalige bestätigte Verschlechterung $\geq$ MCID 10 Punkte



EORTC-QLQ-C30 Fatigue



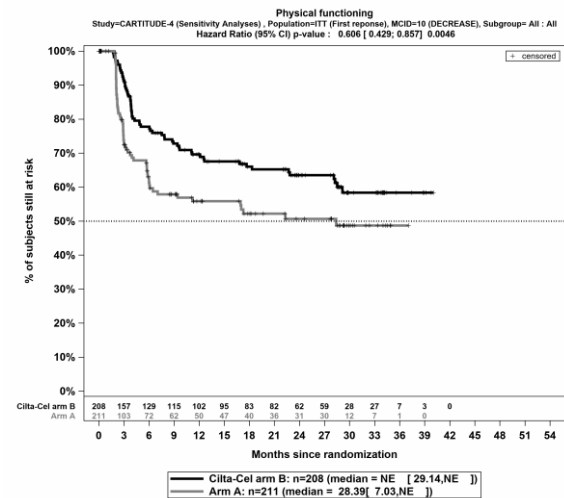
EORTC-QLQ-C30 Dyspnoe

EORTC-QLQ-C30 Obstipation

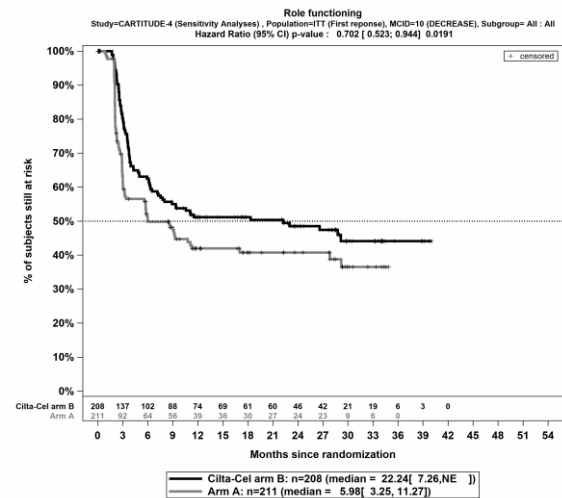
MySIm-Q Total Symptom Score

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

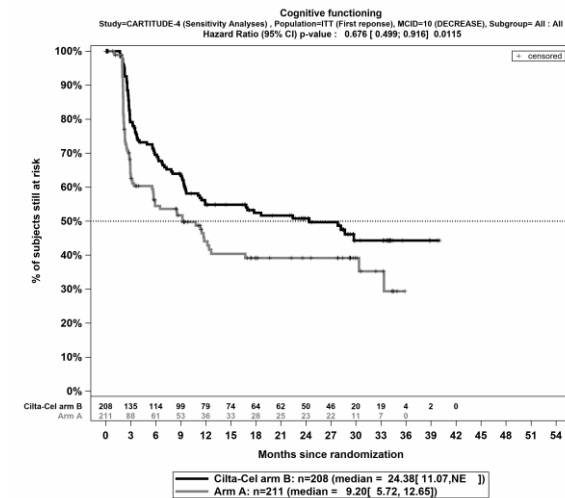
Erstmalige Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte



EORTC QLQ-C30 Physische Funktion

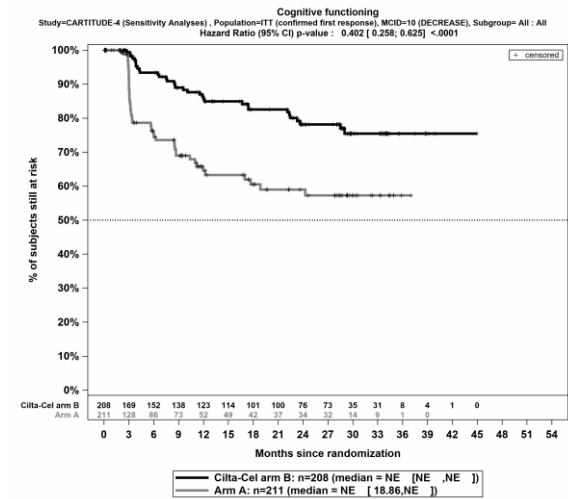
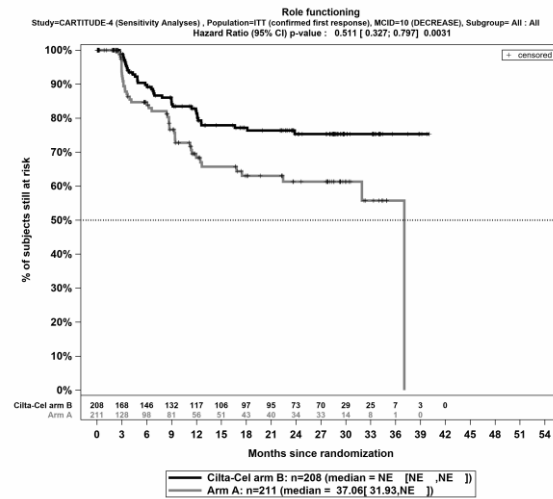
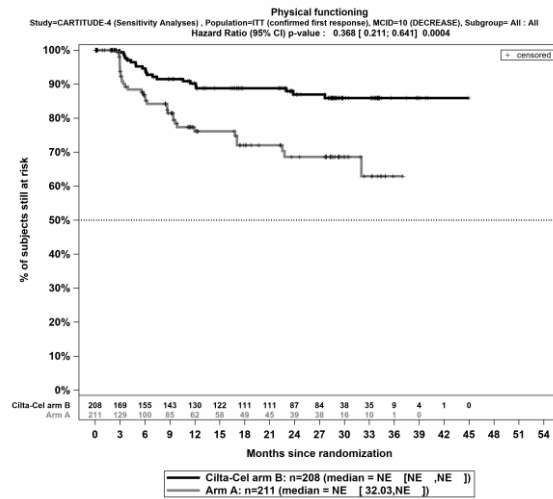


EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion

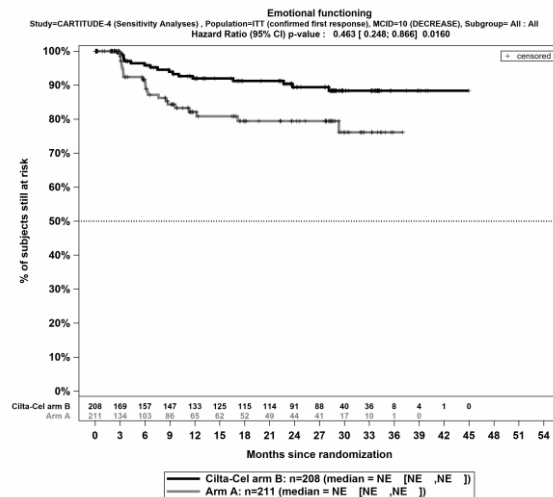


EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion

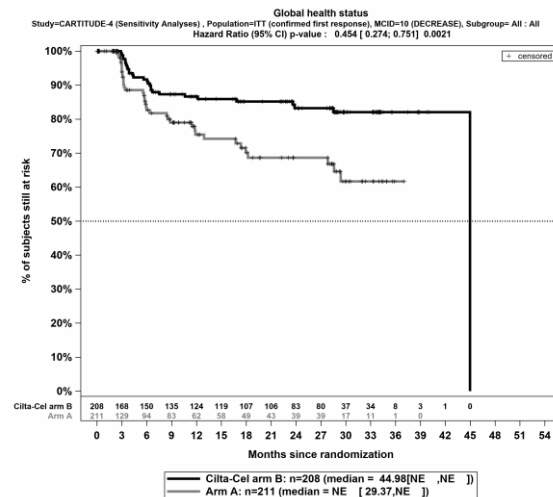
Erstmalige bestätigte Verschlechterung ≥ MCID 10 Punkte



EORTC QLQ-C30 Physische Funktion



EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion



EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion

EORTC-QLQ-C30 Emotionale Funktion

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand

Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 2

Morbidität

Tabelle 10: Ergebnisse für die patientenberichtete Morbidität, ergänzende MMRM-Analysen, Sensitivitätsanalyse 2

Studie					Ciltacel vs. DPd/PVd	
CARTITUDE-4	N ^a	Mittelwert zu Baseline (SD)	LS Mean (SE)	LS-Mean Veränderung zu Baseline (SE) [95%-KI] p-Wert	LS-Mean Differenz der Veränderung zu Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
EQ-5D VAS						
Ciltacel	185	65,27 (19,90)	74,01 (1,39)	6,07 (1,47) [3,18; 8,95]; p<0,0001	3,31 [0,70; 5,92]; p=0,0131	0,17 [-0,04; 0,38]
DPd/PVd	173	67,39 (20,22)	71,76 (1,40)	2,76 (1,49) [-0,16; 5,68]; p=0,0643		
EORTC QLQ-C30 Schmerz						
Ciltacel	185	37,17 (29,91)	23,18 (1,85)	-9,40 (1,99) [-13,30; -5,50]; p<0,0001	-2,83 [-6,16; 0,50]; p=0,0957	-0,11 [-0,31; 0,10]
DPd/PVd	178	30,70 (27,84)	25,00 (1,86)	-6,57 (2,00) [-10,50; -2,64]; p=0,0011		
EORTC QLQ-C30 Fatigue						
Ciltacel	184	37,28 (26,18)	29,92 (1,72)	-7,06 (2,07) [-11,10; -3,00]; p=0,0007	-4,36 [-7,41; -1,30]; p=0,0053	-0,16 [-0,37; 0,05]
DPd/PVd	176	35,88 (24,28)	33,69 (1,72)	-2,70 (2,05) [-6,71; 1,32]; p=0,1876		
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen						
Ciltacel	182	6,29 (13,58)	3,52 (0,94)	-1,25 (1,02) [-3,24; 0,74]; p=0,2193	-0,35 [-1,86; 1,16]; p=0,6513	-0,03 [-0,23; 0,18]
DPd/PVd	178	4,15 (9,82)	3,78 (0,94)	-0,90 (1,02) [-2,90; 1,10]; p=0,3774		
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe						
Ciltacel	185	19,02 (22,53)	15,30 (1,99)	-3,03 (2,09) [-7,13; 1,08]; p=0,1483	-8,71 [-12,20; -5,24]; p<0,0001	-0,31 [-0,52; -0,10]
DPd/PVd	177	19,06 (21,78)	20,69 (1,98)	5,69 (2,11) [1,55; 9,82]; p=0,0070		

Studie					Ciltacel vs. DPd/PVd	
CARTITUDE-4	N ^a	Mittelwert zu Baseline (SD)	LS Mean (SE)	LS-Mean Veränderung zu Baseline (SE) [95%-KI] p-Wert	LS-Mean Differenz der Veränderung zu Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
EORTC QLQ-C30 Insomnie						
Ciltacel	184	31,05 (31,99)	25,20 (2,24)	-5,34 (2,40) [-10,00; -0,62]; p=0,0265	-5,36 [-9,14; -1,58]; p=0,0055	-0,17 [-0,37; 0,04]
DPd/PVd	177	28,75 (27,98)	28,89 (2,24)	0,03 (2,41) [-4,70; 4,75]; p=0,9916		
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit						
Ciltacel	182	14,89 (25,62)	11,89 (1,72)	-0,11 (1,83) [-3,70; 3,47]; p=0,9507	1,64 [-1,14; 4,41]; p=0,2478	0,07 [-0,14; 0,27]
DPd/PVd	178	12,52 (21,79)	10,41 (1,73)	-1,75 (1,84) [-5,35; 1,86]; p=0,3419		
EORTC QLQ-C30 Obstipation						
Ciltacel	182	14,54 (25,12)	10,57 (1,97)	-3,56 (2,10) [-7,68; 0,56]; p=0,0904	-9,21 [-12,80; -5,65]; p<0,0001	-0,33 [-0,53; -0,12]
DPd/PVd	178	13,76 (22,52)	17,20 (1,98)	5,65 (2,11) [1,51; 9,79]; p=0,0075		
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe						
Ciltacel	184	18,60 (26,88)	15,64 (1,96)	-2,97 (2,10) [-7,08; 1,15]; p=0,1575	1,88 [-1,34; 5,10]; p=0,2510	0,07 [-0,14; 0,27]
DPd/PVd	177	17,46 (23,96)	14,20 (1,97)	-4,85 (2,11) [-8,99; -0,71]; p=0,0218		
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten						
Ciltacel	184	22,46 (31,03)	17,30 (2,04)	-3,88 (2,02) [-7,84; 0,09]; p=0,0554	1,55 [-2,13; 5,24]; p=0,4080	0,06 [-0,15; 0,26]
DPd/PVd	178	21,23 (29,69)	16,48 (2,02)	-5,43 (2,03) [-9,42; -1,44]; p=0,0077		
MySim-Q Total Symptom Score						
Ciltacel	185	1,06 (0,69)	0,82 (0,04)	-0,17 (0,05) [-0,27; -0,06]; p=0,0015	-0,18 [-0,26; -0,10]; p<0,0001	-0,25 [-0,46; -0,05]
DPd/PVd	174	0,97 (0,60)	0,97 (0,04)	0,01 (0,05) [-0,09; 0,11]; p=0,8139		
PGIS						

Studie					Ciltacel vs. DPd/PVd	
CARTITUDE-4	N ^a	Mittelwert zu Baseline (SD)	LS Mean (SE)	LS-Mean Veränderung zu Baseline (SE) [95%-KI] p-Wert	LS-Mean Differenz der Veränderung zu Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
Ciltacel	185	3,24 (0,92)	2,25 (0,08)	-0,95 (0,08) [-1,10; -0,79]; p<0,0001	-0,44 [-0,57; -0,31]; p<0,0001	-0,41 [-0,61; -0,197]
DPd/PVd	178	3,11 (0,91)	2,58 (0,08)	-0,51 (0,08) [-0,66; -0,35]; p<0,0001		

a: Anzahl der Patienten mit einem Baseline- und mind. einem Verlaufswert

b: Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet

Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MySIm-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: standardisierte mittlere Differenz; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 11: Ergebnisse für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität, ergänzende MMRM-Analysen, Sensitivitätsanalyse 2

Studie					Ciltacel vs. DPd/PVd	
CARTITUDE-4	N ^a	Mittelwert zu Baseline (SD)	LS Mean (SE)	LS-Mean Veränderung zu Baseline (SE) [95%-KI] p-Wert	LS-Mean Differenz der Veränderung zu Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand						
Ciltacel	185	60,69 (22,35)	67,90 (1,55)	6,17 (1,61) [2,95; 9,27] p=0,0002	5,39 [3,58; 7,21] p<0,0001	0,25 [0,04; 0,45]
DPd/PVd	178	62,35 (21,57)	64,46 (1,56)	0,71 (1,62) [-2,46; 3,88] p=0,6594		
EORTC QLQ-C30 Physische Funktion						
Ciltacel	185	74,21 (23,16)	81,19 (1,27)	3,50 (1,38) [0,79; 6,20] p=0,0114	3,82 [1,37;6,28] p=0,0024	0,21 [-0,002; 0,41]
DPd/PVd	177	79,68 (19,37)	78,81 (1,28)	-0,33 (1,39) [-3,05; 2,40] p=0,8132		
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion						
Ciltacel	185	66,41 (30,08)	75,30 (1,96)	5,62 (2,12) [1,46; 9,78] p=0,0082	4,89 [1,35; 8,43] p=0,0069	0,17 [-0,04; 0,38]
DPd/PVd	178	70,61 (26,24)	72,13 (1,98)	0,73 (2,14) [-3,47; 4,93] p=0,7319		
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion						
Ciltacel	185	74,56 (20,19)	81,06 (1,45)	7,41 (1,58) [4,30; 10,51] p≤0,0001	5,31 [2,58; 8,04] p=0,0002	0,25 [0,04; 0,45]

Studie					Ciltacel vs. DPd/PVd	
CARTITUDE-4	N ^a	Mittelwert zu Baseline (SD)	LS Mean (SE)	LS-Mean Veränderung zu Baseline (SE) [95%-KI] p-Wert	LS-Mean Differenz der Veränderung zu Baseline [95%-KI] p-Wert	SMD ^b [95%-KI]
DPd/PVd	178	74,74 (20,55)	77,73 (1,45)	2,10 (1,59) [-1,02; 5,22] p=0,1875		
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion						
Ciltacel	185	83,42 (19,91)	85,46 (1,48)	3,71 (1,61) [0,56; 6,86] p=0,0212	6,50 [4,70; 8,31] p≤0,0001	0,30 [0,09; 0,51]
DPd/PVd	178	83,60 (18,74)	81,12 (1,49)	-2,79 (1,61) [-5,95; 0,37] p=0,0832		
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion						
Ciltacel	184	72,11 (28,06)	76,55 (1,86)	4,01 (2,26) [-0,43; 8,44] p=0,0766	-0,74 [-4,17; 2,69] p=0,6729	-0,02 [-0,23; 0,18]
DPd/PVd	178	72,90 (23,96)	76,18 (1,87)	4,74 (2,26) [0,31; 9,18] p=0,0361		
MySim-Q Total Impact Score						
Ciltacel	185	1,31 (0,93)	0,91 (0,06)	-0,30 (0,06) [-0,43; -0,18] p≤0,0001	-0,17 [0-,28; -0,05] p=0,0044	-0,20 [-0,44; 0,01]
DPd/PVd	174	1,16 (0,82)	1,01 (0,06)	-0,14 (0,06) [-0,26; -0,01] p=0,0292		
a: Anzahl der Patienten mit einem Baseline- und mind. einem Verlaufswert						
b: Die SMD wurde nach Hedges' g berechnet						
Abkürzungen: DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MySim-Q: Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire; PVd: Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: standardisierte mittlere Differenz						

5.2 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	20.03.2025
Stellungnahme zu	Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung vom 3. März 2025 (Nutzenbewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 12 VerfO nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze) von Ciltacabtagene Autoleucel (nachfolgend Ciltacel) in der Indikation Multiples Myelom durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [Bericht Nr.1942] (1). Das Orphan Drug Ciltacel ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom (MM), die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind (2). In seiner Nutzenbewertung zieht das IQWiG die Evidenz der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Studie CARTITUDE-4 heran. Diese ist eine noch laufende, offene RCT mit dem Vergleich von Ciltacel gegenüber einer Therapie aus Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd) oder Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd) (1). Der G-BA hat für die vorliegende Nutzenbewertung die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten im Anwendungsgebiet wie folgt definiert: Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:	Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• 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 • Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason • Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason • Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason • Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason • Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason • Bortezomib in Kombination mit pegylierter liposomaler Doxorubicin • Bortezomib in Kombination mit Dexamethason • Daratumumab Monotherapie • Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason • Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison • Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation • Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese Therapieoptionen berücksichtigen den Allgemeinzustand des Patienten, die bisher eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, sowie die Art und Dauer des Ansprechens auf vorherige Therapien (1) . Der pU leitet basierend auf der direkt vergleichenden Evidenz der CARTITUDE-4 Studie für die Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ciltacel im Vergleich zu einer Therapie mit DPd bzw. PVd ab (3) . Das IQWiG bewertet die Daten der CARTITUDE-4-Studie ausschließlich für den Vergleich von Ciltacel mit einer patientenindividuellen Therapie aus zwei der 17 Therapieoptionen (DPd, PVd), bei Patienten die 1 bis 3 systemische Therapien erhalten haben. Infolgedessen leitet das IQWiG für diese Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien, für die DPd oder PVd eine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Für Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien, für die DPd oder PVd nicht die geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt, sowie für Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt (1). Die CARTITUDE-4-Studie bietet wertvolle Evidenz zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ciltacel, insbesondere durch die signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens. Obwohl eine Multikomparator-Studie, in der alle zugelassenen und im Anwendungsgebiet relevanten Therapieoptionen berücksichtigt werden, optimal wäre, ist die	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
praktische Durchführbarkeit angesichts der Vielzahl von Therapieoptionen fraglich. Daher stellt der Vergleich mit den wirksamen und leitliniengerechten Therapieoptionen DPd und PVd einen sachgerechten Ansatz dar. AbbVie unterstreicht, dass das IQWiG in seiner Bewertung anerkennt, dass bei den meisten Patienten in CARTITUDE-4 eine patientenindividuelle Therapie erfolgte, und somit die Anforderungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie erfüllt. Aufgrund ihrer Wirksamkeit und Abdeckung breiter Segmente im multiplen Myelom sind die Dreifachkombinationstherapien DPd und PVd wesentliche Bestandteile der Versorgungspraxis. Dies wird ebenfalls durch das IQWiG festgestellt. Für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet stellt die Studie CARTITUDE-4 somit eine relevante Grundlage dar, um den Zusatznutzen von Ciltacel zu bewerten. Durch den Vergleich mit den aufgeführten Therapieoptionen wird der Mehrwert von Ciltacel für die klinische Praxis im spezifischen Anwendungsgebiet überzeugend untersucht. Weiterhin wird nachfolgend in der Stellungnahme von AbbVie der folgende Sachverhalt erörtert: 1. Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)	<u>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> 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 Stimmnahmeverfahren 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 Ciltacel. 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 Ciltacel 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.9f S. I.17ff S. I.20f	1. Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie U. Durch den G-BA wurde für das Verfahren folgende ZVT definiert (1): Eine patientenindividuelle 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 • Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason • Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason • Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason • Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason • Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason • Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason • Bortezomib in Kombination mit pegylierter liposomaler Doxorubicin • Bortezomib in Kombination mit Dexamethason • Daratumumab Monotherapie • Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason • Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison • Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation • Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation Diese Therapieoptionen berücksichtigen den Allgemeinzustand des Patienten, die bisher eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, sowie die Art und Dauer des Ansprechens auf vorherige Therapien.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Position von AbbVie:</u> AbbVie vertritt den Standpunkt, dass eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der oben genannten Optionen nicht den aktuellen Versorgungsstandard in Deutschland bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom darstellt, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasominhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind. In den letzten Jahren wurden verschiedene innovative Therapieoptionen mit neuartigen Wirkmechanismen für das rezidivierte oder refraktäre multiple Myelom untersucht, von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen und teilweise im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB durch den G-BA bewertet. Diese Therapien bieten überwiegend neue Behandlungsansätze für Patienten mit fortgeschrittenem, rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom. Patienten in dieser Behandlungssituation haben bereits eine Therapie mit den aktuellen zwei Hauptwirkstoffklassen in den vorderen Therapielinien – Immunmodulatoren und Proteasom-Inhibitoren – durchlaufen, sind gegenüber dem Immunmodulator Lenalidomid refraktär und haben während der vorherigen Therapie einen	<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Im Anwendungsgebiet des rezidivierten / 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 rezidivierten/refraktären multiplen Myeloms kommen grundsätzlich die autologe und die allogene Stammzelltransplantation als nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen in Betracht.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Progress erlitten. Es besteht daher die Möglichkeit, dass diese Patienten in weiteren Therapielinien auf diese Substanzklassen nicht oder nicht ausreichend ansprechen. Das Einsatzgebiet von Ciltacel erfordert eine Vorbehandlung mit beiden genannten Hauptsatzklassen sowie eine Krankheitsprogression während der letzten Therapie. Für das spezifizierte Anwendungsgebiet sind weitere innovative Therapieoptionen verfügbar, die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V geprüft wurden, in der aktuellen Leitlinie empfohlen werden, jedoch nicht in der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA im vorliegenden Verfahren enthalten sind (4) : • Selinexor + Bortezomib und Dexamethason (5) • Selinexor + Dexamethason (5) Dagegen ist der klinische Stellenwert von klassischen Alkylanzien in Monotherapie aber auch als Doublette in Kombination mit Dexamethason oder Prednisolon für das vorliegende Anwendungsgebiet vor dem Hintergrund der oben beschriebenen Verfügbarkeit innovativer, zielgerichteter und wirksamer Therapieoptionen unter Berücksichtigung aktueller internationaler Leitlinien als begrenzt anzusehen (6–8). Monotherapie oder Doubletten basierend auf Alkylanzien entsprechen demzufolge nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen	zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: • Elranatamab – Beschluss vom 4. Juli 2024 • Talquetamab – Beschluss vom 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erkenntnisse und sind somit aus Sicht von AbbVie für die gegenständliche Bewertung nicht als ZVT zu betrachten. Weiterhin stellt der G-BA für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen fest (9). Basierend auf diesem Beschluss stellt die Therapie aus Bortezomib in Kombination mit Dexamethason keine relevante Option für den zVT-Korb dar. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> AbbVie schlägt entsprechend der Ausführung eine Änderung der zVT wie folgt vor: 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	• 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason • Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason • Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason • Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason • Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason • Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason • Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason • Selinexor + Bortezomib und Dexamethason • Selinexor + Dexamethason • Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation • Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	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

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <u><i>Zu Patientinnen und Patienten mit ein bis drei Vorthapien</i></u> Bezüglich der rezidierten / refraktären Erkrankungssituation nach ein bis drei Vorthapien geht aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten eine Triplett- Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <i>Zu zugelassenen Triplett-Therapien in der individualisierten Therapie</i> 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

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

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

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.¹ 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.² <i>Dublett-Therapie in der individualisierten Therapie</i> 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

¹ Nutzenbewertungsverfahren des G-BA zum Wirkstoff Panobinostat, Beschluss vom 17. März 2016

² 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.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Erwachsene nach mindestens einer Vortherapie ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt. <i>Stammzelltransplantation</i> 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

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

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

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u><i>Zu Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Vortherapien</i></u> 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. <u><i>Zu zugelassenen Triplett-Therapien in der individualisierten Therapie</i></u> 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).

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<i>Weitere zugelassene Therapieoptionen in der individualisierten Therapie</i> 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

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <u>Zu den zugelassenen Wirkstoffen, die nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der individualisierten Therapie bestimmt wurden:</u> 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.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

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

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, refraktär gegenüber

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

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

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

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

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A24-116 - Ciltacabtagene Autoleucel - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 2025. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.60584/A24-116>. [Zugriffsdatum: 14. März 2025].
2. Janssen-Cilag International NV. CARVYKTI® Infusionsdispersion 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023772/carvykti-r-infusionsdispersion>. [Zugriffsdatum: 14. März 2025].
3. Johnson & Johnson. 2024-11-27 Modul4A Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®) 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8184/2024_11_27_Modul4A_Ciltacel.pdf. [Zugriffsdatum: 14. März 2025].
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Multiples Myelom — Onkopedia 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriffsdatum: 14. März 2025].
5. Stemline Therapeutics B. V. NEXPOVIO® 20 mg Filmtabletten 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023843/nexpovio-r-20-mg-filmtabletten?query=selinexor>. [Zugriffsdatum: 14. März 2025].
6. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, u. a. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† 2021. Ann Oncol [Internet]. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>. 2021;32(3):309–22.
7. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, u. a. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline 2019. J Clin Oncol. 2019;37(14):JCO.18.02096.
8. Moreau P, Kumar SK, Miguel JS, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, u. a. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group 2021. Lancet Oncol. 2021;22(3):e105–18.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 14. März 2025].

5.3 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	21.03.2025
Stellungnahme zu	Ciltacabtagen autoleucel / Carvykti®
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Pfizer Pharma GmbH nimmt Stellung zu der am 03. März 2025 veröffentlichten Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Ciltacabtagen autoleucel: Minimale Resterkrankungs (MRD)-Negativitätsrate und Progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevante Endpunkte Der MRD-Status wird als Maß für die Tumorlast der Patient:innen sowie der Tiefe des Ansprechens angesehen und dient der Prognose des Rezidivrisikos (1-3). Das Erreichen einer MRD-Negativität deutet auf ein sehr gutes Ansprechen hin und wird als prognostisch wichtiger Surrogat-endpunkt für das OS und PFS bei Patient:innen mit multiplem Myelom diskutiert (3). Dies wurde durch Daten aus klinischen Studien und Meta-Analysen bestätigt, die einen starken Zusammenhang zwischen einem Erreichen einer MRD-Negativität mit einer deutlichen Verbesserung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität der Patient:innen aufwiesen (4). So zeigen eine umfangreiche Meta-Analyse (5) und Expert:innen (1, 6) auf, dass ein negativer MRD-Status in hohem Maße mit einem verlängerten PFS und OS der Patient:innen assoziiert ist. Nach dieser Meta-Analyse ist die MRD-Negativität mit einer signifikant verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden, unabhängig vom Krankheitsstadium (neu diagnostiziertes oder rezidiertes/refraktäres multiples Myelom), den Grenzwerten für die MRD-Sensitivität, dem zytogenetischen Risiko, der Methodik der MRD-Bewertung (z. B. Durchflusszytometrie, Next Generation Sequencing [NGS] etc.), der Tiefe des klinischen Ansprechens zum Zeitpunkt der MRD-Messung und der MRD-Bewertung vor der Erhaltungstherapie	Die vorliegenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und 12 Monate nach Beginn der Erhaltungstherapie (5). Die Erfassung des MRD-Status mittels Durchflusszytometrie oder NGS bei Patient:innen, die eine CR nach den aktuellen IMWG-Kriterien erreicht haben, ermöglicht eine besonders sensitive oder tiefgehende Bestimmung der verbliebenen Krankheitslast (7-9). Ein negativer MRD-Status bei nachweislicher CR wird zukünftig verstärkt Einfluss auf die Dauer, Intensität und Länge der Therapie in Studien haben (10). Ein zentrales Therapieziel in der Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms ist die Stabilisierung der Erkrankung sowie die Kontrolle des Tumors und der Erhalt des aktuellen Gesundheitszustandes, indem die Krankheitsprogression verzögert wird (11-13). Als Parameter des Ansprechens ist das PFS nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung (13). Das PFS bildet zum einen die Dauer der Aktivität eines Wirkstoffs gegen den Tumor ab. Zum anderen gibt es Aufschluss über das Anhalten einer Remission bzw. Stabilisierung und letztendlich über das Fortschreiten der Erkrankung. Das Ansprechen hat zudem Einfluss auf Therapieentscheidungen, die dem Befund nachfolgen (13). Diese Konsequenzen betreffen die Patient:innen unmittelbar. Eine Krankheitsprogression stellt weiterhin einen prognostischen Faktor für das OS und eine Verschlechterung der Lebensqualität dar (14-17). Eine länger anhaltende Remission führte dagegen eher zur Verbesserung der Lebensqualität (17). Eine frühzeitige Erkennung der Veränderung des Tumors bzw. der Progression, noch vor dem Auftreten von Symptomen, ist daher von großer Bedeutung für eine patientengerechte Behandlung bei einer bösartigen und in hohem Maße heterogenen Erkrankung, die bei den	

Stellungnehmer: Pfizer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
meisten Patient:innen zum Tode führt (7, 11, 13, 18). Auch Patient:innen mit symptomatischem multiplen Myelom, die sich nach erfolgreicher Therapie in partieller oder kompletter Remission befinden, werden im deutschen Versorgungskontext mit dem Zweck im Verlauf kontrolliert, rechtzeitig ein Rezidiv zu erkennen und dessen Behandlung zu veranlassen, bevor klinische Komplikationen eintreten (13). Das PFS wird von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als Wirksamkeitsendpunkt in klinischen Studien in der Indikation multiples Myelom, sowie generell in der Onkologie, als bevorzugter und patientenrelevanter Endpunkt erachtet (11, 13, 19, 20). Vorgeschlagene Änderung: Die Endpunkte MRD-Negativitätsrate sowie PFS sollen als patientenrelevante Endpunkte in der Nutzenbewertung zu Ciltacabtagen autoleucel anerkannt und bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.	<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i> 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

Stellungnehmer: Pfizer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. <u>MRD-Negativität</u> Der Endpunkt MRD-Negativität wird zur Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Es handelt sich hierbei um einen asymptomatischen Befund, welcher auf Laborparametern basiert. Dieser ist nicht unmittelbar patientenrelevant.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.11; Z. 2-12 S. I.22; Z. 2-12	Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) <u>Anmerkung des IQWiG:</u> <i>„Der pU zieht zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in seinem Dossier die zweckmäßige Vergleichstherapie aus dem Verfahren zu Idecabtagen vicleucel heran. Die daraus resultierende Festlegung der Vergleichstherapie durch den pU entspricht weitgehend der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vom 07.01.2025. Abweichend von dieser benennt der pU allerdings eine Hochdosistherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation sowie eine Hochdosistherapie gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation nicht als Therapieoptionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie. Diese Abweichung bleibt für die Nutzenbewertung jedoch ohne Konsequenz, da sie keine Auswirkung auf die Vollständigkeit des Studienpools hat. Die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.“</i>	

Stellungnehmer: Pfizer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Anmerkung von Pfizer:</u> Durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet die folgende zVT für Ciltacabtagen autoleucel benannt (21): Eine patientenindividuelle 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 • Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason • Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mind. 2 Vortherapien) • Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mind. 2 Vortherapien) • Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)	Die vorliegenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-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 mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben) • 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) • Daratumumab-Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben) • Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. dreifach refraktäre Personen,	

Stellungnehmer: Pfizer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben) • Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben) • Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (nur für Personen nach 1 Vortherapie, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind; nach Erreichen einer Remission) • Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation (nur für Personen nach 1 Vortherapie, die für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind; nach Erreichen einer Remission) unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Eignung für eine Stammzelltransplantation.	

Stellungnehmer: Pfizer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Pfizer weist darauf hin, dass weitere Therapieoptionen, über die vom G-BA definierte zVT hinaus, Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein sollten. Das Anwendungsgebiet von Ciltacabtagen autoleucel zeichnet sich einerseits durch ein Patientenkollektiv aus, das teilweise von diversen Vortherapien, Arzneimittelresistenzen und Rezidiven geprägt ist, was dazu führt, dass die im Anwendungsgebiet eingesetzten Therapien heterogen und patientenindividuell festgelegt werden (18, 22). Andererseits zeichnet sich das Anwendungsgebiet ebenfalls durch eine rasche Dynamik im Hinblick auf die Verfügbarkeit von neuen Therapieoptionen aus. Neben einer umfangreichen Anzahl von Therapieoptionen, welche Einzug in die vom G-BA festgelegte zVT gefunden haben, wurden in den vergangenen Jahren einige innovative Therapien im Anwendungsgebiet von Ciltacabtagen autoleucel zugelassen und vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V bewertet (11, 23-29). Dazu zählen die folgenden Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen: • Idecabtagen vicleucel (Abecma®) • Melphalanflufenamid (Pepaxti®) in Kombination mit Dexamethason • Teclistamab (Tecvayli®) • Talquetamab (Talvey®)	

Stellungnehmer: Pfizer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Elranatamab (Elrexio®) • Selinexor (Nexpovio®) in Kombination mit Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason W. Diese Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen können zur Behandlung von Patient:innen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 1 bzw. 2 bzw. 3 Therapien erhalten haben, eingesetzt werden. Die neu zugelassenen Therapieoptionen führen dazu, dass sich die Therapielandschaft in der Versorgung des multiplen Myeloms rasch wandelt und bergen das Potenzial, die Versorgungsqualität für Patient:innen mit multiplem Myelom zu erhöhen. Aufgrund der hohen Dynamik in der Versorgungssituation des multiplen Myeloms innerhalb der letzten Jahre bildet die in Deutschland derzeit gültige Leitlinie der AWMF (Stand 2022) nicht den neusten Stand der Versorgung ab (13). Die im Dezember 2023 veröffentlichte internationale Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) sowie die im Oktober 2024 aktualisierte Leitlinie der DGHO empfehlen bereits den Einsatz von Talquetamab, Teclistamab, Elranatamab, Selinexor und Idecabtagen vicleucel (11, 30). Neben Pfizer stehen auch klinische Experten und Fachgesellschaften der bisherigen zVT-Bestimmung im vorliegenden Anwendungsgebiet kritisch gegenüber. So sehen auch	

Stellungnehmer: Pfizer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Fachgesellschaften DGHO, DSMM und GMMG unter anderem, Idecabtagen vicleucel, Selinexor, Teclistamab und Elranatamab als relevante Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet und als Teil der Standardversorgung an (31). Es ist daher davon auszugehen, dass in der vom G-BA bestimmten zVT Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen fehlen, die in der Behandlung von Patient:innen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom eingesetzt werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die folgenden Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sollten als Bestandteil der zVT im Anwendungsgebiet der Behandlung von Patient:innen 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, zusätzlich aufgenommen werden: • Idecabtagen vicleucel (nur für Personen, die die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben;	<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Im Anwendungsgebiet des rezidivierten / 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.

Stellungnehmer: Pfizer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD-38-Antikörper) • Elranatamab (nur für Personen, die zuvor bereits mindestens drei 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) • Teclistamab (nur für Personen, die zuvor bereits mindestens drei 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) • Talquetamab (nur für Personen, die zuvor bereits mindestens drei 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) • Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	zu 2. Im Anwendungsgebiet des rezidivierten/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

Stellungnehmer: Pfizer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Selinexor in Kombination mit Dexamethason (nur bei Personen, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist) • Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason (nur bei Personen, die mindestens 3 vorherige Therapien erhalten haben, einschl. eines Proteasom-Inhibitors, eines immunmodulatorischen Arzneimittels und eines monoklonalen Anti-CD38 Antikörpers)	• 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

Stellungnehmer: Pfizer

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

Stellungnehmer: Pfizer

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

Stellungnehmer: Pfizer

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

Stellungnehmer: Pfizer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens

Stellungnehmer: Pfizer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. 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. Dublett-Therapie in der individualisierten Therapie Neben den Triplett-Therapien wird auch die Zweifachkombination aus Carfilzomib und Dexamethason als zweckmäßige

Stellungnehmer: Pfizer

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

Stellungnehmer: Pfizer

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

Stellungnehmer: Pfizer

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

Stellungnehmer: Pfizer

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

Stellungnehmer: Pfizer

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

Stellungnehmer: Pfizer

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

Stellungnehmer: Pfizer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Talquetamab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Der Wirkstoff Elranatamab ist für die Therapiesituation nach mindestens drei Vorthapien 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 rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens eine Vorthapie erhalten haben, während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, refraktär gegenüber

Stellungnehmer: Pfizer

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

Stellungnehmer: Pfizer

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

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Daratumumab (D-521 + D-522) 2020 [13.03.2025:[Available from: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-521/2020-06-22_Wortprotokoll_Daratumumab_D-521.pdf].
2. Food and Drug Administration (FDA). Hematologic malignancies: regulatory considerations for use of minimal residual disease in development of drug and biological products for treatment: Guidance for industry 2020 [13.03.2025:[Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidancedocuments/hematologic-malignancies-regulatory-considerations-use-minimal-residual-disease-development-drug-and>].
3. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of measurable residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies: 30 September 2021, EMA/49401/2022, CHMP. 2022 [13.03.2025:[Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-measurable-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies_en.pdf].
4. Bertamini L, D'Agostino M, Gay F. MRD Assessment in Multiple Myeloma: Progress and Challenges. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021;16(2):162-71.
5. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv*. 2020;4(23):5988-99.
6. Mina R, Oliva S, Boccadoro M. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: State of the Art and Future Perspectives. *J Clin Med*. 2020;9(7).
7. American Cancer Society. Multiple Myeloma 2018 [08.05.2023:[Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/multiple-myeloma/about/what-is-multiple-myeloma.html>].
8. Ding H, Xu J, Lin Z, Huang J, Wang F, Yang Y, et al. Minimal residual disease in multiple myeloma: current status. *Biomark Res*. 2021;9(1):75.
9. Davies FE. Is molecular remission the goal of multiple myeloma therapy? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):205-11.
10. Moreau P, Zamagni E. MRD in multiple myeloma: more questions than answers? *Blood Cancer J*. 2017;7(12):639.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Multiples Myelom: Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2024 [13.03.2025:[Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html#head-disclosure-conflicts>].
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS): Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen 2021 [13.03.2025:[Available from:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-gammopathie-unklarer-signifikanz-mgus/@@guideline/html/index.html>.

13. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik: Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom 2022 [13.03.2025]:[Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-0350LI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-SignifikanzMGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf].
14. Agarwal A, Chow E, Bhutani M, Voorhees PM, Friend R, Usmani SZ. Practical Considerations in Managing Relapsed Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17(2):69-77.
15. Dimopoulos MA, Orlowski RZ, Facon T, Sonneveld P, Anderson KC, Beksac M, et al. Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma. Haematologica. 2015;100(1):100-6.
16. Félix J, Aragão F, Almeida JM, Calado FJ, Ferreira D, Parreira AB, et al. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. BMC Cancer. 2013;13:122.
17. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2015;372(2):142-52.
18. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17046.
19. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 2019 [13.03.2025]:[Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf].
20. U.S. Department of Health and Human Services FaDAF. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry. 2018 [13.03.2025]:[Available from: <https://www.fda.gov/media/71195/download>].
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ciltacabtagen autoleucel (Neues Anwendungsgebiet / Neubewertung Orphan > 30 Mio: Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, refraktär gegenüber Lenalidomid). 2025 [13.03.2025]:[Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1088/>].
22. Costa LJ, Brill IK, Omel J, Godby K, Kumar SK, Brown EE. Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race, and ethnicity in the United States. Blood Adv. 2017;1(4):282-7.
23. European Medicines Agency (EMA). Medicines 2024 [13. 03. 2025]:[Available from: https://www.ema.europa.eu/en/search?search_api_fulltext=multiple%20myeloma&f%5B0%5D=ema_search_categories%3A83&f%5B1%5D=ema_medicine_bundle%3Aema_medicine&f%5B2%5D=ema_med_status%3A100108&landing_from=73303].
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idecabtagen vicleucel (Neubewertung Orphan >

30 Mio: Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien; neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien) 2024 [13.03.2025:[Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1068/>.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Melphalanflufenamid (Multiples Myelom (nach mind. 3 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason)). 2023 [13.03.2025:[Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/883/>.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selinexor (Multiples Myelom (mind. 4 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason)). 2023 [13.03.2025:[Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/885/>.

27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elranatamab (Multiples Myelom, rezidiv und refraktär, nach mind. 3 Vortherapien) 2024 [13.03.2025:[Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1051/>.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Talquetamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) 2024 [13.03.2025:[Available from: <https://www.gba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/997/>.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teclistamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) 2024 [13.03.2025:[Available from: <https://www.gba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/989/>.

30. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson LD, Jr., Baljevic M, Baz R, et al. Multiple Myeloma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2023;21(12):1281-301.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Teclistamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien): Vom 15. Februar 2024. 2024 [13.03.2025:[Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10385/2024-02-15_AM-RLXII_Teclistamab_D-978_ZD.pdf.

5.4 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	24.03.2025
Stellungnahme zu	Ciltacabtagen autoleucel, Carvykti®
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 03.03.2025 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Ciltacabtagen autoleucel, Handelsname Carvykti®, in der folgenden Indikation [1] • CARVYKTI ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind. Gilead Sciences GmbH nimmt nachfolgend Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung zu folgendem Thema: • Studiendesign	Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Anmerkung IQWiG:

In seiner Nutzenbewertung führt das IQWiG folgende Anmerkungen auf: „Die Studie CARTITUDE-4 spiegelt mit 2 aus mehr als 15 möglichen Therapieoptionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie die Heterogenität der Therapielandschaft in der vorliegenden Indikation nicht wider [...]“

„[...] Es ist allerdings unklar, ob andere von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfassten Therapieoptionen ebenfalls geeignet bzw. sogar besser geeignet gewesen wären.“

Position Gilead:

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie lässt der G-BA unberücksichtigt, ob bestimmte Therapiemöglichkeiten Vorrang haben und daher überwiegend in der vorliegenden Patientenpopulation verwendet werden. Es wird angenommen, dass die Auswahl der Therapie von verschiedenen Faktoren abhängig ist, einschließlich der individuellen Vorthherapie eines Patienten.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist weiterführend erwartet worden, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Bei der CARTITUDE-4-Studie werden beide Konditionen erfüllt [1].

Im vorliegenden Dossier [2] begründet Janssen-Cilag GmbH die Auswahl der möglichen Therapien im Vergleichsarm der CARTITUDE-4 Studie wie folgt: "Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason (DPd) und Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason (PVd) stellen die einzigen beiden ab der zweiten Therapielinie zugelassenen Wirkstoffkombinationen dar, deren zugrunde liegende Zulassungsstudien eine Studienpopulation mit mehr als 50% Lenalidomid-refraktären Patienten untersuchen (79% bzw. 71%). Gleichzeitig handelt es sich bei DPd um die einzige Wirkstoffkombination, die explizit für die Therapie des Lenalidomid-refraktären Multiplen Myeloms indiziert ist. Vor allem in den hinteren Therapielinien besteht ein hoher ungedeckter Bedarf an wirksamen Therapien, da mit jeder weiteren Therapielinie die Heterogenität der eingesetzten Therapieoptionen steigt und sich zunehmend Resistenzen und mehrfach refraktäre Multiple Myelome entwickeln, welche sich durch immer kürzere Remissionszeiten und schlechtere Überlebensprognosen auszeichnen."

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

Aus Sicht von Gilead ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der CARTITUDE-4 adäquat umgesetzt.

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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1942. Ciltacabtagene Autoleucel (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8185/2024-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ciltacabtagen-autoleucel_D-1074.pdf. [Zugriff am: 21.03.2025]
2. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ciltacabtagen autoleucel (Carvykti®) - Modul 1. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8177/2024_11_27_Modul1_Ciltacel.pdf. [Zugriff am: 21.03.2025]

5.5 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	24.03.2025
Stellungnahme zu	Ciltacabtagen autoleucel / Carvykti®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In seiner Bewertung hat das IQWiG den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Der Endpunkt PFS und damit die Bestimmung der Progression in der CARTITUDE-4 Studie wurde anhand der IMWG-Kriterien definiert. Beim Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Ereignissen Tod und Krankheitsprogression zusammensetzt. Die Patientenrelevanz des Ereignisses Tod ist unbestritten. Das Ereignis Krankheitsprogression ist für den betroffenen Patienten bzw. die betroffene Patientin ebenfalls schwerwiegend und relevant – insbesondere auch nach der Primärtherapie. Eine klinische Krankheitsprogression bedeutet in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung von Symptomen und damit eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Verkürzung der Lebenserwartung (1-3). Daher ist die Verlängerung der Zeit bis zur Progression und die Ausweitung der symptomfreien Zeit ein primäres und klinisch äußerst relevantes Therapieziel (4), insbesondere, da die bisherigen Therapieoptionen bei den meisten Patienten nicht kurativ sind. Die Krankheitsprogression ist u.a. definiert durch die Entstehung neuer oder die Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome. Dies sind für die Betroffenen kritische Ereignisse, die mit Schmerzen, Frakturgefahr und Hyperkalzämie einhergehen können. Knochenschmerzen und -frakturen sowie Fatigue haben nachgewiesenermaßen den größten negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit von Patienten und Patientinnen mit multiplem Myelom (1). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und Störungen des	Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zentralnervensystems bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (5). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression mit einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark assoziiert. Dies bedingt eine Verdrängung gesunder Knochenmarkzellen und schwächt das Immunsystem, wodurch anämiebedingte Symptome wie Fatigue, Dyspnoe und Tachykardie begünstigt werden und teils schwere Infektionen auftreten können. Der Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und / oder Urin ist ein weiterer Parameter zur Messung der Krankheitsprogression. Das M-Protein bezeichnet funktionslose Immunglobuline (auch Teile davon, sog. Leichtketten), die von entarteten Plasmazellen produziert werden und im Falle von Leichtketten bei höherer Konzentration in den Nieren ausfallen und zu Niereninsuffizienz bis hin zu Nierenversagen und Dialysepflicht führen können (6, 7). Desweiteren wird durch eine Krankheitsprogression und darüber hinaus durch eine Erhöhung der Krankheitsaktivität, die eine Gefahr für lebenswichtige Organe wie z.B. die Niere darstellt, die Initiierung einer nachfolgenden Anti-Myelomtherapie notwendig. Eine weitere Therapie kann für Patienten bzw. Patientinnen therapiebedingte Nebenwirkungen mit sich bringen. Ein Aufschub der Progression stellt daher ein patientenrelevantes Therapieziel gerade bei mehrfach rezidivierenden malignen Erkrankungen dar. Auch die Zulassungsbehörden (8, 9) sehen den Endpunkt als relevant an. Gerade beim multiplen Myelom ist dieser, neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens und dem Erhalt der Lebensqualität, als ein wichtiges Therapieziel anerkannt (4). Insgesamt sollte der Endpunkt PFS aufgrund der Relevanz für Myelompatienten und -patientinnen uneingeschränkt als patienten-	<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i> 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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
relevant in der Nutzenbewertung in allen Therapielinien berücksichtigt werden.	(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.
Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung zudem den Endpunkt MRD-Negativität (Minimal Residual Disease) nicht in die Ableitung des Zusatznutzens aufgenommen. Die MRD-Negativität ist ein wichtiger Indikator in der Hämatookologie und bedeutet, dass nach einer Behandlung keine verbleibenden Tumorzellen mehr im Blut oder Knochenmark nachgewiesen werden können. Dies wird durch hochsensitive Methoden wie Durchflusszytometrie oder Sequenzierung erreicht (10). MRD-Negativität hat eine große prognostische Bedeutung, da sie mit einem verlängerten PFS und einem verlängerten Gesamtüberleben verbunden ist (11). In klinischen Studien wird MRD-Negativität oft als	Die vorliegenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Surrogatendpunkt verwendet, um die Wirksamkeit neuer Therapien zu bewerten (11). Eine Metaanalyse beim multiplen Myelom zeigte, dass MRD-negative Patienten und Patientinnen im Median 54 Monate ohne Progression lebten, während MRD-positive nur 26 Monate erreichten (12). Die MRD-Negativität ist daher von hohem prognostischen Wert für den Erfolg einer Behandlung und sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	Der Endpunkt MRD-Negativität wird zur Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Es handelt sich hierbei um einen asymptomatischen Befund, welcher auf Laborparametern basiert. Dieser ist nicht unmittelbar patientenrelevant.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P , et al. 2013. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer*. 22(2): 417-26.
2. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA , et al. 2014. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*. 28(5): 981-92.
3. Mols F, Oerlemans S, Vos AH , et al. 2012. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol*. 89(4): 311-9.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. 2024. Multiples Myelom Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung). URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html> [Abgerufen am: 18.03.2025]
5. Ralston S, Gallacher S, Patel U , et al. 1990. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med*. 112(7): 499-504.
6. Dimopoulos MA, Kastiris E, Rosinol L , et al. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*. 22(8): 1485-93.
7. Stringer S, Basnayake K, Hutchison C, Cockwell P 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res*. 2011: 493697.
8. European Medicines Agency 2019. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 05 January 2019 EMA/CHMP/205/95 Rev.6. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf [Abgerufen am: 18.03.2025]
9. Food and Drug Administration 2018. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> [Abgerufen am: 18.03.2025]
10. Moreau P, Zamagni E 2017. MRD in multiple myeloma: more questions than answers? *Blood Cancer J*. 7(12): 639. <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-017-0028-5>
11. Ntanasis-Stathopoulos I, Filippatos C, Ntanasis-Stathopoulos A , et al. 2025. Evaluating Minimal Residual Disease Negativity as a Surrogate Endpoint for Treatment Efficacy in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Hematol*. 100(3): 427-38. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.27582>
12. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC , et al. 2017. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 3(1): 28-35. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3160>

5.6 Stellungnahme der AkdÄ

Datum	24. März 2025
Stellungnahme zu	Ciltacabtagene autoleucel (Multiples Myelom), Nr. 1942, A24-116, Version 1.0, Stand: 26.02.2025
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Ciltacabtagene autoleucel (Cilta-Cel) ist ein auf genetisch veränderten autologen Zellen basierendes Arzneimittel, das T-Zellen enthält, welche ex vivo mit einem replikationsinkompetenten lentiviralen Vektor transduziert wurden, der für einen chimären Antigenrezeptor (CAR) gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA, „B-Cell maturation Antigen“) kodiert. Dieser CAR enthält zwei Einzeldomänen-Antikörper, die mit einer kostimulatorischen 4-1BB-Domäne und einer CD3-zeta-Signaldomäne verbunden sind. Es handelt sich somit um eine gegen BCMA gerichtete Immuntherapie aus genetisch veränderten autologen T-Zellen, bei der patienteneigene T-Zellen mit einem Transgen umprogrammiert werden. Dieser CAR identifiziert Zellen, die BCMA exprimieren. Die BCMA-exprimierenden Zellen werden in der Folge von der mit dem CAR ausgestatteten T-Zellen eliminiert. BCMA wird hauptsächlich auf der Oberfläche von Zellen der B-Zellreihe des Multiplen Myeloms sowie von B-Zellen und Plasmazellen im Spätstadium exprimiert. Nach Bindung an BCMA-exprimierende Zellen fördert der CAR die T-Zell-Aktivierung, Expansion und Eliminierung der Zielzellen (1). Cilta-Cel ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten und Patientinnen 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.	Die einleitenden Ausführungen der AkdÄ werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u> Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ciltacabtagene autoleucel <table><tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th></tr><tr><td>Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter ein Immunmodulator und ein Proteasominhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind.</td><td> Eine patientenindividuelle^{b,c} Therapie unter Auswahl von • Daratumumab in Kombination mit ○ Bortezomib + Dexamethason ○ Carfilzomib + Dexamethason ○ Pomalidomid + Dexamethason • Isatuximab in Kombination mit ○ Carfilzomib + Dexamethason ○ Pomalidomid + Dexamethason^d • Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid + Dexamethason^d • Pomalidomid in Kombination mit ○ Bortezomib + Dexamethason ○ Dexamethason^{f,g} • Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason • Panobinostat in Kombination mit Bortezomib + Dexamethason^f • Bortezomib in Kombination mit ○ pegyliertem liposomalen Doxorubicin^{f,g} ○ Dexamethason^{f,g} • Daratumumab Monotherapie^{f, h} </td></tr></table>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter ein Immunmodulator und ein Proteasominhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind.	Eine patientenindividuelle^{b,c} Therapie unter Auswahl von • Daratumumab in Kombination mit ○ Bortezomib + Dexamethason ○ Carfilzomib + Dexamethason ○ Pomalidomid + Dexamethason • Isatuximab in Kombination mit ○ Carfilzomib + Dexamethason ○ Pomalidomid + Dexamethason^d • Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid + Dexamethason^d • Pomalidomid in Kombination mit ○ Bortezomib + Dexamethason ○ Dexamethason^{f,g} • Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason • Panobinostat in Kombination mit Bortezomib + Dexamethason^f • Bortezomib in Kombination mit ○ pegyliertem liposomalen Doxorubicin^{f,g} ○ Dexamethason^{f,g} • Daratumumab Monotherapie^{f, h}	
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter ein Immunmodulator und ein Proteasominhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind.	Eine patientenindividuelle^{b,c} Therapie unter Auswahl von • Daratumumab in Kombination mit ○ Bortezomib + Dexamethason ○ Carfilzomib + Dexamethason ○ Pomalidomid + Dexamethason • Isatuximab in Kombination mit ○ Carfilzomib + Dexamethason ○ Pomalidomid + Dexamethason^d • Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid + Dexamethason^d • Pomalidomid in Kombination mit ○ Bortezomib + Dexamethason ○ Dexamethason^{f,g} • Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason • Panobinostat in Kombination mit Bortezomib + Dexamethason^f • Bortezomib in Kombination mit ○ pegyliertem liposomalen Doxorubicin^{f,g} ○ Dexamethason^{f,g} • Daratumumab Monotherapie^{f, h}					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason^{f,h} • Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison^{f,h} • Hochdosistherapie mit ○ autologer Stammzelltransplantationⁱ ○ allogener Stammzelltransplantation^{j,k} unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Eignung einer Stammzelltransplantation^{l,m} a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen/-ärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). c. Gemäß G-BA stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie ein Kriterium der patientenindividuellen Therapie dar. Diesbezüglich wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Nichteignung einer Wiederbehandlung mit den Wirkstoffen/Wirkstoffkombinationen der Vortherapie als Progression der Erkrankung unter der jeweiligen Vortherapie bzw. eine Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen Vortherapie von weniger als 12 Monaten definiert. Entsprechend kann für Patientinnen/Patienten mit rezidivierter Erkrankung, welche ein Ansprechen in Form eines CR, eines VGPR und eines PR von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Vortherapie aufweisen, auch eine Therapie unter Verwendung der in der Vortherapie eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eine geeignete Behandlungsoption darstellen. d. nur für Patientinnen/Patienten mit mindestens zwei Vortherapien. e. nur für Patientinnen/Patienten, die auf einen CD38-Antikörper refraktär sind f. nur für Patientinnen/Patienten, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben g. nur für mindestens doppelt-refraktäre Patientinnen/Patienten, für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	h. nur für mindestens dreifach-refraktäre Patientinnen/Patienten, für die eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet ist i. nur für Patientinnen/Patienten nach einer Vortherapie, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist; nach Erreichen einer Remission. Die autologe Stammzelltransplantation sollte allen transplantationsfähigen Patientinnen/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. j. nur für Patientinnen/Patienten nach einer Vortherapie, für die eine allogene Stammzelltransplantation geeignet ist; nach Erreichen einer Remission. Die allogene Stammzelltransplantation stellt eine Behandlungsoption für Patientinnen/Patienten mit primärer Refraktärität sowie einem frühem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation dar. k. Bezüglich der Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation gelten die Anforderungen der „Richtlinie des G-BA zur Erprobung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie“, des „Beschlusses des G-BA über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom (QS-B SZT MM)“ bzw. des § 137c SGB V. l. Gemäß G-BA sollte die Nicht-Eignung einer Triplett- bzw. Duplett-Therapie anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen/Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet werden. m. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen/Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden. Eine Best supportive Care wird daher nicht als ZVT erachtet. CD: Cluster of Differentiation; CR: komplettes Ansprechen; PR: partielles Ansprechen; SGB: Sozialgesetzbuch; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen Die durch den G-BA bestimmte ZVT umfasst Monotherapien, Zweifachkombinationen und Dreifachkombinationen, sowohl als auch autologe und allogene Stammzelltransplantation (SZT). Bei Patientinnen und Patienten, die nach der Erstlinientherapie rezidiert bzw. auf diese refraktär sind, würde nur dann eine Zweifachkombination zur Anwendung kommen, wenn sie nicht in der Lage sind, eine intensivere Therapie zu tolerieren. Dann kämen sie allerdings auch nicht für Cilta-Cel in Frage.	<u>Zum Allgemeinzustand:</u> 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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Weiterhin wird eine Hochdosistherapie mit autologer SZT nur in der Erstlinientherapie empfohlen, nicht aber nach vorangegangener Therapie, und dürfte damit in dieser Tabelle gar nicht auftauchen (2). Ähnlich ist eine allogene SZT nach Hochdosistherapie keine Rezidivtherapie nach Erstlinienbehandlung (2).	Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen in Patientengruppe a1 ab. <i>Stammzelltransplantation</i> 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	<u>Eingereichte Daten</u> Es wurden Daten der noch laufenden, zulassungsrelevanten, multizentrischen, multinationalen, offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie der Phase III CARTITUDE-4 (3, 4) eingereicht, zum Vergleich von Cilta-Cel gegenüber einer Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd) oder Pomalidomid in Kombination mit	Die Ausführungen der AkdÄ werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bortezomib und Dexamethason (PvD). In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom mit ein bis drei vorangegangenen Therapien und einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten im Rahmen ihrer vorangegangenen Therapien mit einem Immunmodulator und einem Proteasominhibitor behandelt worden sein und eine refraktäre Erkrankung gegenüber Lenalidomid aufweisen. Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten während oder innerhalb von sechs Monaten nach ihrer letzten Therapie eine Krankheitsprogression gemäß International-Myeloma-Working-Group(IMWG)-Kriterien erlitten haben. Insgesamt wurden 419 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Cilta-Cel (N = 208) oder einer Vergleichstherapie unter Auswahl von DPd oder PVd (N = 211, davon DPd n = 183 bzw. PVd n = 28) randomisiert. In der Zeit zwischen Leukapharese und der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sollten alle Patientinnen und Patienten eine Brückentherapie zur Krankheitskontrolle erhalten, die spätestens am Tag 7 nach der Randomisierung beginnen sollte. Die Brückentherapie bestand aus mindestens einem Zyklus DPd oder PVd. Primärer Endpunkt der Studie CARTITUDE-4 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität („Health-Related	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. I.34–35 IQWiG Dossier- bewertung S. I.54–60 IQWiG Dossier- bewertung S. I.38	Quality of Life“, HRQoL) und Nebenwirkungen. Es muss betont werden, dass sekundäre Endpunkte nicht die Aussagekraft des primären Endpunktes besitzen, das PFS jedoch, als nicht patientenrelevanter Endpunkt, nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt wird. Die Kritik des IQWiG an der Umsetzung der ZVT durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) wird von der AkdÄ geteilt (IQWiG Dossierbewertung S. I.34–35). Die Auswahlmöglichkeit unter nur zwei Therapien im Vergleichsarm bildet den deutschen Versorgungskontext einer patientenindividuellen Therapie des rezidierten und refraktären Multiplen Myelom nicht ab, so dass Zweifel bezüglich einer sicheren Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CARTITUDE-4 bestehen. Jedoch legt das IQWiG seinen Überlegungen die im Februar 2022 veröffentlichte AWMF-S3-Leitlinie 018/035OL (5) zugrunde und nicht die neuere DGHO-Leitlinie Multiples Myelom mit Stand Oktober 2024 (2). Weiterhin teilt die AkdÄ die Kritik des IQWiG an den Beobachtungszeiträumen und der Operationalisierung der Erfassung der Daten zu Morbidität und Nebenwirkungen in der Studie CARTITUDE-4 (IQWiG Dossierbewertung S. I.54–60).	<u>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die selektive und ungleiche Berücksichtigung von Daten der Endpunkte zu „Patient Reported Outcomes“ (PRO), HRQoL und Nebenwirkungen macht diese Daten unbrauchbar für die Nutzenbewertung. Ausschließlich der Kritik des IQWiG, dass für alle patientenberichteten Endpunkte die Beobachtungsdauern in beiden Behandlungsarmen systematisch verkürzt seien, da sie lediglich bis zur Krankheitsprogression erhoben werden (IQWiG Dossierbewertung S. I.38), muss widersprochen werden. Wenn eine Patientin oder ein Patient nach erfolgter Behandlung erneut progredient wird, so wird in der Regel eine neue Therapie appliziert. Deshalb sind auch alle Endpunkte nach Beginn der neuen Therapie von einem weiteren Einflussfaktor, nämlich eben jener neuen Therapie, zumindest mit abhängig und damit nicht mehr ausschließlich auf die vorangegangenen Therapien (Cilta-Cel bzw. ZVT) zurückzuführen. Folglich können sie auch nicht mehr zur Bewertung der Behandlung mit Cilta-Cel bzw. mit der ZVT	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. <i>EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen</i> 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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	herangezogen werden. Des Weiteren ist bei der Bewertung der Nebenwirkungen die Zeit bis zum Auftreten der Nebenwirkung in der Regel für den Vergleich zwischen den Therapiearmen nebensächlich, sondern vielmehr sind der Schweregrad und die kumulative Inzidenz entscheidend. Aus klinischer Sicht ist somit unverständlich, wieso diese international unübliche Operationalisierung weiterhin zur Anwendung kommt. Das offene Studiendesign birgt zusätzlich ein erhebliches Verzerrungspotenzial (6). Eingeschlossener Endpunkt: Mortalität <u>Gesamtüberleben („Overall Survival“, OS)</u> <i>Medianes Überleben in Monaten</i> • Cilta-Cel nicht erreicht (n. e.) vs. Vergleichsarm n. e. (Hazard Ratio 0,55; $p < 0,001$) <i>Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> • Cilta-Cel 50/208 (24,0 %) vs. Vergleichsarm 83/211 (39,3 %) Es ergibt sich somit für das OS ein statistisch signifikanter Vorteil für Cilta-Cel. Das IQWiG sieht die Daten zu Morbidität, HRQoL und Nebenwirkungen als nicht geeignet für die Nutzenbewertung. Die AkdÄ teilt diese Ansicht.	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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<i>Krebssymptomatik (PGIS)</i> 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. <i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i> 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,

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <i>Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire (MySIm-Q) – Total Symptom Score</i> 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 multiplem 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. <u>Lebensqualität</u> <i>EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen</i> Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt in der Studie CARTITUDE-4 anhand der Funktionsskalen des

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<i>Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire (MySIm-Q) – Total Impact Score</i> 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Der Überlebensvorteil von Cilta-Cel gegenüber den medikamentösen Therapien im Vergleichsarm ist deutlich. Allerdings bestehen erhebliche Unsicherheiten bezüglich der Ergebnisse hinsichtlich der Endpunkte Morbidität, HRQoL und Nebenwirkungen, aufgrund von gravierenden methodischen Mängeln. Dies ist besonders relevant, da Cilta-Cel ein besonderes Toxizitätspotential besitzt (7), auch was Langzeitfolgen betrifft, wie die Induktion von T-Zell-Lymphomen als Zweitmalignomen (8). Einige Patientinnen und Patienten profitieren außerdem möglicherweise nicht von der Behandlung mit Cilta-Cel, da sie ein erhöhtes Risiko für einen frühen Tod haben, wenn die Erkrankung während der Brückentherapie schnell fortschreitet (9).	<u>Gesamtbewertung</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ciltacabtagen autoleucel zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiertem 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Originalpublikation der Studie CARTITUDE-4 wird von zehn Todesfällen aufgrund von einem „Treatment Emergent Adverse Event“ (TEAE) im Cilta-Cel-Arm berichtet und von fünf TEAE-Todesfällen im Vergleichsarm (3). Allerdings traten im Cilta-Cel-Arm auch 15 Todesfälle, und im Vergleichsarm elf Todesfälle, aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UE), welches aber als nicht-TEAE gewertet wurde (3, 10), auf. Es wurden UE als nicht-TEAE definiert, wenn sie u. a. über 112 Tage nach Cilta-Cel-Behandlung auftraten. Diese Definition ist stark zu kritisieren, da so Langzeittoxizitäten von Cilta-Cel à priori von einer Erfassung und Assoziation mit Cilta-Cel ausgeschlossen werden. Diese Daten werden auch nicht im Dossier des pU diskutiert. Die gravierenden methodischen Mängel in der Erfassung, Analyse und Darstellung der Nebenwirkungen, der PRO und HRQoL erlauben aus Sicht der AkdÄ keine Quantifizierung des Zusatznutzens durch den Überlebensvorteil. Die AkdÄ schließt sich somit der Bewertung des IQWiG an und sieht in der vorliegenden Indikation für Cilta-Cel einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	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 rezidiertem 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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	<u>Fazit</u> Für Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasominhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind, besteht aus Sicht der AkdÄ ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Cilta-Cel.	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) <u>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</u>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		a2) <u>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</u> 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, MySIIm-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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Literatur

1. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation "Carvykti® 3,2 x 10⁶ -1 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion". Stand: Juli; 2024.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. Leitlinie: Multiples Myelom. Stand: Oktober; 2024 [Stand: 14.03.2025]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
3. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos M-V et al. Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2023; 389(4):335–47. doi: 10.1056/NEJMoa2303379.
4. Mina R, Mylin AK, Yokoyama H, Magen H, Alsdorf W, Minnema MC et al. Patient-reported outcomes following ciltacabtagene autoleucel or standard of care in patients with lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4): results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2025; 12(1):e45-e56. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00320-X.
5. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom; Version 1.0, AWMF-Registernummer: 018/035OL; Februar 2022. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf.
6. Psaty BM, Prentice RL. Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304(7):793–4.
7. Behandlung des Multiplen Myeloms mit CAR-T-Zelltherapie. *Der Arzneimittelbrief (AMB)* 2025; 59, S. 19(3).
8. Harrison SJ, Touzeau C, Kint N, Li K, Nguyen T, Mayeur-Rousse C et al. CAR+ T-Cell lymphoma after cilta-cel therapy for relapsed or refractory myeloma. *N Engl J Med* 2025; 392(7):677–85. doi: 10.1056/NEJMoa2309728.
9. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Carvykti® (Ciltacabtagene autoleucel). Amsterdam, 22 Februar; 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/carvykti-h-c-005095-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
10. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos M-V et al. Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma (Supplement Appendix). *N Engl J Med* 2023; 389(4):335–47. doi: 10.1056/NEJMoa2303379.

5.7 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	17.03.2025
Stellungnahme zu	Ciltacabtagen autoleucel/Carvykti
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 03.03.2025 wurde die Nutzenbewertung zu Ciltacabtagen autoleucel (Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ciltacabtagen autoleucel (Neues Anwendungsgebiet / Neubewertung Orphan > 30 Mio: Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, refraktär gegenüber Lenalidomid) veröffentlicht (1). Die Roche Pharma AG vertreibt Arzneimittel, die in der Hämatologie einen hohen Stellenwert im deutschen Versorgungsalltag haben. Roche ist weiterhin bestrebt, wirksame innovative Therapien für Patienten mit malignen hämatologischen Neoplasien, einschließlich dem Multiplen Myelom, zu entwickeln. Daher nimmt Roche folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel.	Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seiten I.9/10 Tab.4 und Seiten I.71/72 Tab.19	Anmerkung: Zweckmäßige Vergleichstherapie Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) nach Dossiereinreichung am 07.01.2025 angepasst. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Anwendungsgebiet erwachsener Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben, darunter 1 Immunmodulator und 1 Proteasominhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind, nunmehr eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Eignung einer Stammzelltransplantation definiert (1). Die zur Auswahl stehenden Therapieoptionen werden in der Tabelle 4 der Nutzenbewertung näher definiert (1). Damit erfolgte eine Anpassung der ZVT an die aktuell gültigen Leitlinien. Diese orientieren sich vom 1. bis zum 3. Rezidiv nicht mehr an Therapielinien, sondern an der Art der Vorbehandlung und dem Verlauf der Erkrankung (2, 3). Damit ist es möglich, den aktuell gültigen Therapiestandard nun auch in der Nutzenbewertung abzubilden.	Die vorliegenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gleichwohl ist bei der Forderung einer Multi-Komparator-Studie zur Umsetzung der ZVT in einer Studie durch den G-BA zu berücksichtigen, dass sich generell in Zulassungsstudien aufgrund statistischer sowie regulatorischer Erwägungen nicht alle zur Auswahl stehenden Therapieoptionen im Vergleichsarm abbilden lassen. Vorgeschlagene Änderung: Roche unterstützt das Vorgehen des G-BA bzw. IQWiG, die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet an die aktuell gültigen Leitlinien anzupassen und auf Basis der Studie CARTITUDE-4 eine bewertungsrelevante Population derjenigen Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien zu definieren, für die Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd) oder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVD) eine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt (1).	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: b) <u>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</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ciltacabtagen autoleucel: Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von [...]

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> 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 Stimmnahmeverfahren 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.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <u>Limitation der Datengrundlage:</u> 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. <u>Bewertung des Zusatznutzens:</u> 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

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		im Anwendungsgebiet vor. Aufgrund dessen wird die Bewertung getrennt für zwei Patientengruppen vorgenommen, entsprechend der Anzahl der Vortherapien. a1) <u>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</u> a2) <u>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</u>
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ciltacabtagene Autoleucel (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: DataCite; 2025.
2. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie Multiples Myelom. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 24.03.2025].
3. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). S3-Leitlinie Multiples Myelom: Kurzversion 1.0. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLk_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-02.pdf [aufgerufen am: 24.03.2025].

-

5.8 Stellungnahme des vfa

Datum	24.03.2025
Stellungnahme zu	Ciltacabtagen autoleucel (Carvykti)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> <i>Hausvogteiplatz 13</i> <i>10117 Berlin</i> <i>Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. März 2025 eine Nutzenbewertung zu Ciltacabtagen autoleucel (Carvykti) von Janssen-Cilag veröffentlicht. Ciltacabtagen autoleucel ist zugelassen bei Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind. Der G-BA legt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von mehreren Therapieoptionen fest. Das IQWiG sieht einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patient:innen mit 1 bis 3 Vortherapien, für die DPd oder PVd eine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt; für Patient:innen mit 1 bis 3 Vortherapien, für die DPd oder PVd keine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt, und Patient:innen mit ≥ 4 Vortherapien, sieht das IQWiG keinen Beleg für einen Zusatznutzen. Der Hersteller beansprucht insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Ciltacabtagen autoleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

5.9 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	24.03.2025
Stellungnahme zu	Ciltacabtagen autoleucel/ Carvykti Vorgangsnummer: 2024-12-01-D-1074
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gemäß Anwendungsgebiet, auf das sich das Nutzenbewertungsverfahren 2024-12-01-D-1074 bezieht, ist Ciltacabtagen autoleucel (Cilta-Cel; Carvykti) 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.^{1,2} Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Cilta-Cel erfolgte am 03.03.2025 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).² Mit Lenalidomid (Revlimid®), Pomalidomid (Imnovid®) und Elotuzumab (Empliciti®) vertreibt BMS mehrere relevante Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet des Multiplen Myeloms. Da es um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die Therapie des Multiplen Myeloms von allgemeiner Bedeutung sind, möchte BMS die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Cilta-Cel Stellung zu nehmen.	Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.
Anmerkung: Progressionsfreies Überleben (PFS) Nach Überzeugung von BMS handelt es sich beim Endpunkt PFS in der Indikation Multiples Myelom um einen zentralen Endpunkt, der in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden sollte. Eine Progression stellt für Patient:innen mit Multiplem Myelom ein negatives Ereignis mit direkt spürbaren Folgen dar. So bestätigen	<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i> 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patient:innen, dass die Verzögerung der Progression einen positiven psychologischen wie auch körperlich spürbaren Effekt (Symptomverbesserung) hat.³ Ein Progress, auch wenn er vorerst labordiagnostisch identifiziert wurde, zieht im Allgemeinen Endorganschäden und damit einhergehende Symptome nach sich. Insbesondere seien hier die sogenannten CRAB-Kriterien genannt (Calcium, Renal, Anemia, Bone), welche die hauptsächlich auftretenden Progressfolgen zusammenfassen. Diese beinhalten osteolytische Knochenerkrankungen mit einhergehenden Schmerzen und/oder Frakturen, Hyperkalzämie mit Folgen wie Übelkeit, Herzrhythmusstörungen, Somnolenz und Koma, sowie myelominduzierte Nierenschädigung aufgrund des akkumulierenden M-Proteins und Anämie als Konsequenz der durch die Knochenmarksinfiltration und weitere pathologische Prozesse gestörten Hämatopoese.⁴ Insofern kann auch ein biochemischer Progress, d.h. ein solcher, der über einen Anstieg des M-Proteins nachgewiesen wird, im fortgeschrittenen Zustand der Erkrankung als Therapieindikation gewertet werden, um dem Auftreten oder zumindest der Verschlechterung der genannten Endorganschäden vorzubeugen und die dadurch bedingte Einschränkung der Lebensqualität der Patient:innen zu vermeiden.⁴ Im gesamten Feld der Onkologie wird das PFS in klinischen Studien als wesentlicher Endpunkt verwendet und von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als relevant angesehen.^{5, 6, 7} Bereits eine labordiagnostische Progression weist oftmals statistisch signifikante, negative Auswirkungen auf die Lebensqualität von Patient:innen mit Multiplem Myelom aus. In einer Metaanalyse von 153	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.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studien wurde gezeigt, dass beim Multiplen Myelom das PFS mit dem Gesamtüberleben korreliert. Ein Monat PFS-Verlängerung übersetzte sich demnach im Mittel in einen Gewinn von 2,5 Monaten Gesamtüberleben.⁸ Eine Progression der Erkrankung zieht im Allgemeinen, insbesondere wenn die vorhergehende progressionsfreie Zeit kurz war, eine Therapieänderung nach sich.⁹ Ein Therapiewechsel geht mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für Patient:innen einher.⁴	
Anmerkung: Endpunkt MRD-Negativität Nach Überzeugung von BMS handelt es sich in der Indikation des Multiplen Myeloms bei der MRD-Negativität um einen sehr wichtigen Endpunkt, der bei der Nutzenbewertung miteinbezogen werden sollte. Den für das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben wichtigen prognostischen Stellenwert des MRD-Status konnten verschiedene Metaanalysen, zuletzt von Munshi et al. aus dem Jahr 2020, bestätigen.¹⁰ Dies wird auch in der S3-Leitlinie sowie der DGHO-Leitlinie berücksichtigt.^{11, 12}	Der Endpunkt MRD-Negativität wird zur Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Es handelt sich hierbei um einen asymptomatischen Befund, welcher auf Laborparametern basiert. Dieser ist nicht unmittelbar patientenrelevant.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.9 ff, Z.1 ff	Anmerkung: zweckmäßige Vergleichstherapie Der G-BA legt im vorliegenden Anwendungsgebiet von Cilta-Cel die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) fest: Eine patientenindividuelle 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 2 Vortherapien) • Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mindestens 2 Vortherapien)	Die vorliegenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• 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, für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist und die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben) • Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason • Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben) • Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist und die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben) • Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen, für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist und die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben) • Daratumumab Monotherapie (nur für mindestens 3-fach refraktäre Personen, für die eine Triplett- oder Dublett-	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapie nicht geeignet sind und die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben) • Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens 3-fach refraktäre Personen, für die eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet ist und die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben) • Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mindestens 3-fach refraktäre Personen, für die eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet ist und die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben) • Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (nur für Personen nach 1 Vortherapie, für die eine autologe SZT geeignet ist; nach Erreichen einer Remission) • Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation (nur für Personen nach 1 Vortherapie, für die eine allogene SZT geeignet ist; nach Erreichen einer Remission) unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Eignung einer Stammzelltransplantation. <u>Stellungnahme BMS:</u> Um die zVT an die aktuelle Therapielandschaft anzupassen, schlägt BMS vor, die festgelegte patientenindividuelle Therapie um die folgenden zugelassenen Therapieoptionen zu erweitern: - Elranatamab (mind. 3 Vortherapien) - Melphalanflufenamid (mind. 3 Vortherapien) - Selinexor in Kombination mit Dexamethason (mind. 4 Vortherapien) - Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (mind. 1 Vortherapie) - Talquetamab (mind. 3 Vortherapien) - Teclistamab (mind. 3 Vortherapien) Diese innovativen Therapieoptionen wurden seit der schon länger zurück liegenden letzten Aktualisierung der S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie für das rezidierte und/oder refraktäre Multiple Myelom zugelassen und können daher die zweckmäßige Therapie für bestimmte Patient:innen darstellen.¹¹ Obwohl sie gegenwärtig (noch) nicht in die genannte S3-Leitlinie	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.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aufgenommen sind, werden diese zugelassenen Therapien bereits heute in die patientenindividuelle Therapieentscheidung der behandelnden Ärzt:innen einbezogen. In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) aus dem Oktober 2024 sind diese neueren Therapieoptionen entsprechend nun auch bereits empfohlen.¹² Die Relevanz dieser neuen Therapieoptionen wird auch in der Stellungnahme der DGHO zur Bestimmung der zVT in den Nutzenbewertungsverfahren zu Teclistamab (2023-09-01-D-978) und Elranatamab (2024-01-15-D-1033) bestätigt.^{13, 14}	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

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		dass für Patientinnen und Patienten eine Triplett- Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) 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

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben. Die Einschränkung auf Erwachsene, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben, erfolgt aus folgenden Gründen:

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

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

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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: <i>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:</i> Die CAR-T-Zelltherapie Idecabtagen vicleucel ist für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach mindestens zwei Vorthapien 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 Vorthherapie in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zugelassen. Für diese Kombinationstherapie wurde

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
I.31 ff, Z.15 ff	Anmerkung: Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie CARTITUDE-4 Aus Sicht des IQWiG spiegelt die Studie CARTITUDE-4 mit 2 aus mehr als 15 möglichen Therapieoptionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie die Heterogenität der Therapielandschaft in der vorliegenden Indikation nicht wider. In der Gesamtschau geht das IQWiG jedoch davon aus, dass die 2 zur Verfügung stehenden Therapieoptionen im Vergleichsarm eine hinreichende patientenindividuelle Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. <u>Stellungnahme BMS:</u> Die in der CARTITUDE-4-Studie zur Auswahl stehenden Behandlungsoptionen stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Kombinationstherapien dar, die Teil der vom G-BA benannten zVT-Optionen sind und in den deutschen medizinischen Leitlinien empfohlen werden.^{11, 12} Es ist zu berücksichtigen, dass die Abbildung der gesamten Heterogenität der Therapielandschaft im vorliegenden Anwendungsgebiet innerhalb einer einzigen Studie in Hinblick auf die Herausforderungen bei der Erhebung und	<u>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Interpretation der Daten kaum als realistisch betrachtet werden kann. Die Beschränkung auf einen Teil der Therapielandschaft, wie im Kontrollarm der Studie CARTITUDE-4, stellt aus Sicht von BMS ein berechtigtes und inhaltlich valides Vorgehen dar. Aus Sicht von BMS ist die CARTITUDE-4-Studie dementsprechend geeignet eine patientenindividuelle Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet adäquat abzubilden. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird hierdurch aus Sicht von BMS nicht infrage gestellt.	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.
I.52 ff, Z.4 ff	Anmerkung: Erhebung der patientenberichteten Endpunkte Das IQWiG kritisiert, dass die vorgelegten Daten zu patientenberichteten Endpunkten (PRO) nicht für die Nutzenbewertung	Die vorliegenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geeignet sind, da Unterschiede in den Erhebungszeitpunkten zwischen Interventions- und Kontrollarm bestehen. Das IQWiG sieht insbesondere den Behandlungsabschnitt, in dem die Brückentherapie verabreicht wird, den Zeitraum zwischen der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und der CAR-T-Zell-Infusion sowie den Zeitraum unmittelbar nach der Infusion in den Daten nicht adäquat widergespiegelt. Da im Gegensatz dazu im Kontrollarm PROs nach Randomisierung anfänglich häufiger erhoben werden (jeweils zu Beginn der ersten vier DPd-Behandlungszyklen bzw. der ersten fünf PVD-Behandlungszyklen), sieht das IQWiG dementsprechend einen fairen Vergleich der beiden Therapiekonzepte nicht gegeben. Neben den Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen bzw. bestätigten Verschlechterung / Verbesserung sind aus Sicht des IQWiG auch die im Dossier dargestellten Mixed Effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Analysen aufgrund von nur wenig zeitlich einander zuzuordnenden Erhebungszeitpunkten in den beiden Studienarmen und aufgrund der stark differentiellen Rücklaufquoten nicht für die Nutzenbewertung geeignet. <u>Stellungnahme BMS:</u> Aus Sicht von BMS sind grundsätzlich die inhärenten Herausforderungen beim Vergleich völlig unterschiedlicher Therapiekonzepte zu berücksichtigen. Da im Interventionsarm anders als im	<i>EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen</i> Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgt in der Studie CARTITUDE-4 anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30. Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kontrollarm keine Dauertherapie (28-Tage-Zyklen mit DPd bzw. 21-Tage-Zyklen mit PVd) erfolgt, sondern nur eine einmalige Infusion mit Cilta-Cel (nach vorheriger Brückentherapie und LDC), ist eine Erhebung, die alle relevanten Behandlungsabschnitte der verschiedenen Therapien abbildet und dazu in beiden Studienarmen zeitlich vollständig parallel erfolgt, im Rahmen der planmäßigen Studienvisiten nicht einwandfrei abbildbar. Trotz potenzieller Einschränkungen sind die vorgelegten PRO-Ergebnisse aus der Studie CARTITUDE-4 für die Nutzenbewertung verwendbar und sollten berücksichtigt werden. Zwar erkennt BMS an, dass die Auswertungen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung aufgrund der anfänglich häufigeren Bewertungen im Kontrollarm potenziell keinen fairen Vergleich abbilden. In der vorliegenden Situation erachtet BMS jedoch grundsätzlich stetige Auswertungen, insbesondere Abbildungen von zeitlichen Verläufen oder longitudinale Modelle, als geeignete Auswertungen, um die Veränderung der Symptomatik und Lebensqualität im Studienverlauf bewerten zu können. Selbst unter Berücksichtigung von Ungenauigkeiten bei der zeitlichen Zuordnung der Erhebungszeitpunkte, geht aus den vorgelegten Abbildungen im Herstellerdossier klar hervor, dass Cilta-Cel zumindest nicht zu nachteiligen Effekten auf die Symptomatik oder Lebensqualität führt.	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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die vorgelegten Auswertungen zu PROs sind deshalb aus Sicht von BMS zumindest insofern bewertbar, dass sie das Ausmaß des Zusatznutzens, das sich aus der signifikanten Veränderung des Gesamtüberlebens der Patient:innen unter Cilta-Cel im Vergleich zu DPd bzw. PVd ergibt, in der Gesamtschau nicht infrage stellen.	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.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<i>Krebssymptomatik (PGIS)</i> 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. <i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i> Der Gesundheitszustand wird in der Studie CARTITUDE-4 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens European Quality

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <i>Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire (MySIm-Q) – Total Symptom Score</i> 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

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Lebensqualität</u> <i>EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen</i> 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.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <i>Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire (MySIm-Q) – Total Impact Score</i> 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.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

Literaturverzeichnis

- ¹ https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_de.pdf, online abgerufen am 24.03.2025
- ² https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8185/2024-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ciltacabtagen-autoleucei_D-1074.pdf, online abgerufen am 24.03.2025
- ³ SCHMIDT, U. & JUNG CURT, A. 2013. Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte. Market Access & Health Policy, 19-20.
- ⁴ ABEDINPOUR, F., OSTERMANN, H. & FISCHER, N. 2012. Klinik. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
- ⁵ DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. (DGHO). 2013. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V Pomalidomid
- ⁶ EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2023. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products. 18 November 2023. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf abgerufen am: 24.03.2025.
- ⁷ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). 2018. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>., abgerufen am: 24.03.2025.
- ⁸ FELIX, J., ARAGAO, F., ALMEIDA, J. M., CALADO, F. J. M., FERREIRA, D., PARREIRA, A. B. S., RODRIGUES, R. & RIJO, J. F. R. 2013. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. BMC Cancer, 13, 122.
- ⁹ PALUMBO, A. & ANDERSON, K. 2011. Multiple myeloma. N Engl J Med, 364, 1046-60.
- ¹⁰ MUNSHI, N. C., Avet-Loiseau, H., Anderson, K. C, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. Blood Adv. 2020 Dec 8;4(23):5988-5999
- ¹¹ https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLk_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-02.pdf, online abgerufen am 24.03.2025
- ¹² <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, online abgerufen am 24.03.2025
- ¹³ https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6962/2023-09-01_Informationen-zVT_Teclistamab_D-978.pdf, online abgerufen am 24.03.2025
- ¹⁴ https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7415/2024-01-15_Informationen-zVT_Elranatamab_D-1033.pdf, online abgerufen am 24.03.2025

5.10 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	24.03.2025
Stellungnahme zu	Ciltacabtagene autoleucel
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 03.03.2025 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Ciltacabtagene autoleucel (Handelsname: Carvykti®) im Multiplen Myelom. Diese Nutzenbewertung umfasst sowohl eine Neubewertung der Erstzulassung – bedingt durch die Befristung der initialen Bewertung sowie die Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzschwelle – als auch eine Bewertung eines neuen Anwendungsgebietes. Im Rahmen dieser Neubewertung wurde das Anwendungsgebiet von Ciltacabtagene autoleucel erweitert und umfasst nun Patientinnen und Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasominhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten sowie gegenüber Lenalidomid refraktär sind. Damit schließt das neue Anwendungsgebiet das vorherige mit ein. GlaxoSmithKline GmbH & Co KG ist ein forschendes Pharmaunternehmen mit einem besonderen Forschungsschwerpunkt im Bereich des Multiplen Myeloms. Das Ziel ist es, innovative Therapieoptionen zu entwickeln und die Behandlungsmöglichkeiten für Patientinnen und Patienten mit dieser schwerwiegenden Erkrankung kontinuierlich zu verbessern. Mit Belantamab-Mafodotin befindet sich derzeit ein BCMA-gerichtetes Antikörper Wirkstoff Konjugat (ADC) in der Pipeline, mit dem das Unternehmen eine zukünftige Zulassung anstrebt. Vor diesem Hintergrund nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co KG gemäß Kap. 5 § 19 der Verfahrensordnung des G-BA zu allgemeinen Aspekten der oben genannten Nutzenbewertung Stellung.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund: Ciltacabtagene autoleucel ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen Proteasominhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind. Zur Nutzenbewertung wird die noch laufende, offene RCT CARTITUDE-4 zum Vergleich von Ciltacabtagene autoleucel gegenüber einer Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd) oder Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd) vorgelegt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA populationsübergreifend eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von einer Vielzahl an Therapieoptionen fest. Diese umfasst: • 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	Die vorliegenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason • Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason • Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason * • Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason • Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason * • Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin * • Bortezomib in Kombination mit Dexamethason * • Daratumumab Monotherapie * • Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason * • Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison * • Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation * • Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Eignung einer Stammzelltransplantation (*weitere Fußnoten siehe Nutzenbewertung). Für die vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie fordert der G-BA, dass den Prüferinnen und Prüfern eine Auswahl	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
an mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung gestellt wird. Da es sich bei der CARTITUDE-4 um keine Multikomperator-Studie handelt, können laut IQWiG nur Aussagen zum Zusatznutzen für solche Patientinnen und Patienten getroffen werden, für die der entsprechende Vergleichsarm DPd / PVd die jeweils patientenindividuell geeignete Therapie darstellt. Dieser Aspekt wurde in der Gesamtbewertung des IQWiGs berücksichtigt. Darüber hinaus fließen in die Nutzenbewertung Unsicherheiten bezüglich den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen ein, weswegen das IQWiG zu dem Entschluss kommt, dass sich ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Ciltacabtagene autoleucel ergibt.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl zahlreicher Substanzen als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt (siehe vorheriger Abschnitt). Diese umfasst sowohl innovative Kombinationstherapien als auch generische Substanzen, die unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Refraktäritätsstatus für die Therapie in Frage kommen. Der pharmazeutische Unternehmer folgt dieser Definition der zVT weitestgehend, sieht jedoch auf Basis der aktuellen Leitlinienempfehlungen – insbesondere der S3- & Onkopedia-Leitlinie – keine sachgerechte Grundlage für eine Aufteilung des Anwendungsgebietes nach der Anzahl der Vortherapien. Dieser Position folgt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG und möchte in diesem Zusammenhang auf die Wichtigkeit der Aktualität von Leitlinien	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: a) <u>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</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ciltacabtagene autoleucel: Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von [...]

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verweisen, die bei der Festlegung einer zVT berücksichtigt werden sollten. Die im Oktober 2024 veröffentlichte Onkopedia-Leitlinie, die auf den Empfehlungen führender Myelom-Experten beruht, stellt die aktuelle Therapieempfehlung für die Behandlung des multiplen Myeloms dar. Eine wesentliche Neuerung gegenüber der teilweise veralteten S3-Leitlinie ist die stärkere Gewichtung der Therapieentscheidung basierend auf der in der Vorbehandlung eingesetzten Medikation bzw. deren Substanzklasse sowie dem Refraktäritätsstatus, anstelle eines starren Linienkonzepts. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) nimmt daher explizit Abstand von der klassischen Einteilung nach Therapielinien und betont die Bedeutung einer patientenindividuellen Therapieentscheidung (¹Leitlinienprogramm Onkologie, 2022;²onkopedia, et al., 2024). Auch GSK folgt diesem Ansatz und sieht die strikte Orientierung an Therapielinien zur Bestimmung der zVT als nicht mehr zeitgemäß an, da sie der Komplexität moderner Behandlungsmöglichkeiten und der individuellen Krankheitsbiologie im Myelom nicht ausreichend Rechnung trägt. Die Forderung des G-BA/IQWiG nach einer Multikomparator-Studie zur vollständigen Erfüllung der zVT wird aus methodischer Perspektive kritisch gesehen. Die Durchführung einer solchen Studie wäre mit erheblichen Herausforderungen verbunden: Eine Multikomparator-Studie mit einer Vielzahl an Therapieoptionen erfordert eine sehr große Patientenzahl, um statistisch belastbare Ergebnisse für jede Therapieoption zu erzielen. Die hohe Komplexität der Studiendurchführung und -analyse sowie die potenzielle Fragmentierung der Studienpopulation könnten zu einer erheblichen	<u>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> 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 Stimmnahmeverfahren 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.

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einschränkung der Aussagekraft führen. Insbesondere das Risiko, dass bestimmte Subgruppen nicht ausreichend repräsentiert sind, würde die Bewertung des Zusatznutzens erschweren. Eine Multikomparator-Studie ist weder methodisch zwingend erforderlich noch praktikabel. Ein Populationssplit ist nicht sachgerecht, da die untersuchte Population klar definiert ist und die gewählten Vergleichstherapien eine hinreichende Repräsentativität für die klinische Praxis bieten.	<u>Limitation der Datengrundlage:</u> 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. <u>Bewertung des Zusatznutzens:</u> 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) <u>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</u>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	a2) <u>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</u>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

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

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom 2022 13.01.2023. Available from:
<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/multiples-myelom/>.
2. onkopedia; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, (DGHO); Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, (OeGHO). onkopedia leitlinie Multiples Myelom 2024 24.03.2025. Available from:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.

5.11 Stellungnahme der DGHO, DSMM und GMMG

Datum	24. März 2025
Stellungnahme zu	Ciltacabtagen Autoleucel
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> <i>DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom</i> <i>GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
1. Zusammenfassung Diese erneute Nutzenbewertung von Ciltacabtagen Autoleucel (Cilta-Cel, Carvykti®) wird nach Überschreitung der gesetzlich festgelegten Umsatzschwelle durchgeführt. Cilta-Cel ist zugelassen für Patientinnen und Patienten (Pat.), die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben, einschließlich eines Immunmodulators und eines Proteasominhibitors, unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und Lenalidomid-refraktär sind. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="3">G-BA</th></tr> <tr> <th>Subpopulationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Subpopulation</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">-</td><td rowspan="2">Patienten-individuelle Therapie</td><td rowspan="2">beträchtlich</td><td rowspan="2">Hinweis</td><td>für DPd oder PVD geeignet</td><td>nicht quantifizierbar</td><td>Anhaltspunkt</td></tr> <tr> <td></td><td>nicht belegt</td><td></td></tr> </tbody> </table> Unsere Anmerkungen sind: Diese erneute Nutzenbewertung basiert auf einer deutlich besseren Datenbasis als das erste Verfahren.				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA			Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	-	Patienten-individuelle Therapie	beträchtlich	Hinweis	für DPd oder PVD geeignet	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt		nicht belegt		Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.		
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA																										
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																								
-	Patienten-individuelle Therapie	beträchtlich	Hinweis	für DPd oder PVD geeignet	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt																								
					nicht belegt																									

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) entspricht weitgehend dem derzeitigen Stand der Versorgung. Myeloablative Verfahren mit nachfolgender Stammzelltransplantation spielen im Rezidiv derzeit eine untergeordnete Rolle. • Basis dieser Nutzenbewertung ist die Phase III-Studie CARTITUDE-4 zum Vergleich von Cilta-Cel als einmaliger Therapie gegenüber einer kontinuierlichen Pomalidomid-haltigen Therapie. • Cilta-Cel führte gegenüber der Kontrolle mit einem Pomalidomid-haltigen Regime (DVd/PVd) zur signifikanten Steigerung der Rate kompletter Remissionen, der Rate von MRD-negativen Remissionen, zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Der Effekt von Cilta-Cel ist nachhaltig. • Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 97% der Pat. auf. Im Vordergrund steht die hämatologische Toxizität. Eine differenzierte Auswertung des Risikos einer länger bestehenden Hypogammaglobulinämie scheint im Dossier zu fehlen. • Der Erhalt der Lebensqualität war nach Cilta-Cel signifikant länger als im Kontrollarmarm. • Der IQWiG-Bericht wird der Komplexität dieser Nutzenbewertung inhaltlich und methodisch nicht gerecht. Cilta-Cel ist zu einem neuen Standard bei Pat. mit Lenalidomid-refraktärem MM nach Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor geworden.	
2. Einleitung Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch sehr heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, Nierenfunktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren erweitert und führt zu einer früheren Therapieeinleitung. So beinhaltet die Diagnostik jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen, die MR-tomographisch noch vor dem Entstehen der klassischen Osteolysen detektierbar sind und sich in der Folge in solche entwickeln [1-3].	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

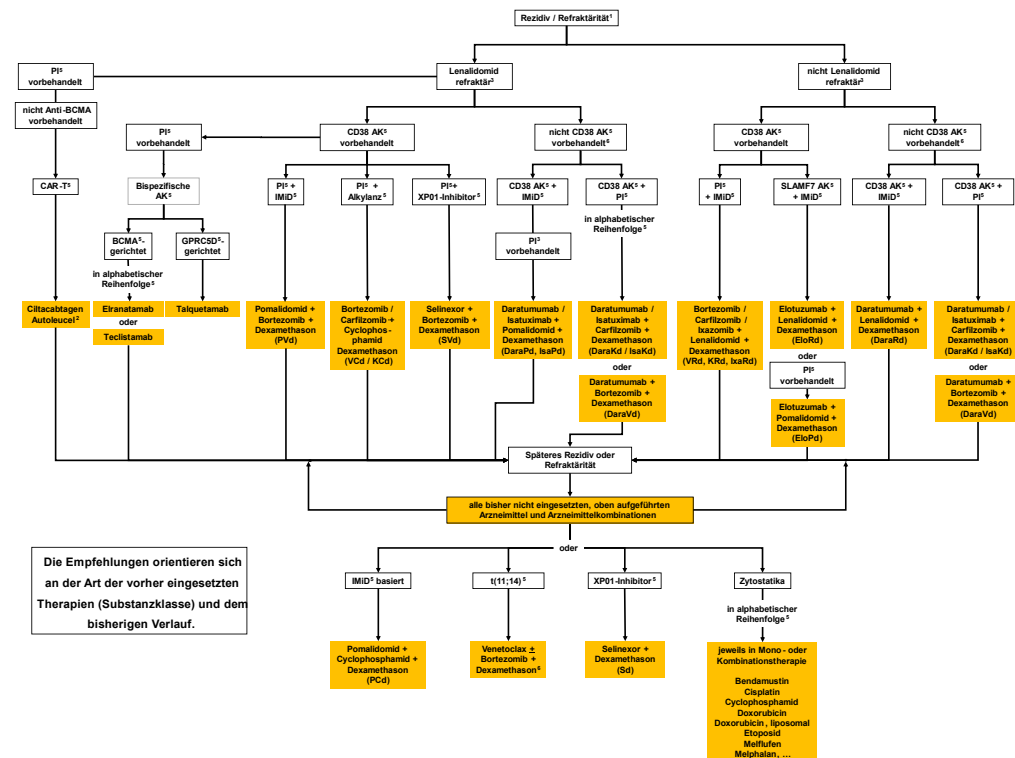
Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [4, 5].	
3. Stand des Wissens Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Langfristiges Ziel ist die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Auch im Rezidiv orientiert sich die Einleitung einer Therapie beim symptomatischen MM an den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG). Bestandteil der Definition sind die sogenannten CRAB-Kriterien, erweitert durch zyto-/histologische, radiologische und serologische Parameter. Das Kollektiv der Pat. mit rezidiviertem/refraktärem MM (r/r MM) ist inhomogen. Die Rezidivpopulation reicht von Pat., die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Pat., die bei Erstdiagnose bereits mit neuen, zugelassenen Quadruplet-Therapien behandelt wurden. In den letzten Jahren ist eine Unschärfe in der Begrifflichkeit der Vorbehandlungen entstanden, auch in den Zulassungstexten. Im Folgenden wird die früher gebräuchliche, starre Terminologie einer Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie durch eine inhaltliche Ordnung ersetzt. Sie beinhaltet: • Lenalidomid-Refraktärität: Die Kriterien beinhalten das Fortschreiten der Erkrankung unter einer Therapie mit Lenalidomid oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende. • Anti-CD38 AK-Refraktärität / -Exposition: Die Kriterien zur Refraktärität beinhalten das Fortschreiten der Erkrankung unter einer Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende. Bei Pat. im Rezidiv	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Ciltacabtagen autleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

nach einer Anti-CD38 AK-haltigen Drei- oder Vierfachkombination mit größerem Abstand als 60 Tage nach der letzten Antikörper-Gabe verwenden wir den Begriff ‚Zustand nach Anti-CD38 AK-Exposition‘.

Ein Algorithmus für die Therapie im Rezidiv oder bei Refraktärität ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapie - Algorithmus im Rezidiv oder bei Refraktärität [4]



Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
Ciltacabtagen Autoleucel (Carvykti®) gehört zu den Chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) der zweiten Generation. Im Unterschied zur ersten Generation enthält die intrazelluläre Domäne neben der CD3-Zeta- auch eine kostimulatorische 4-1BB-Signaldomäne. Ciltacabtagen Autoleucel besitzt zwei Antigen-Bindungsdomänen (VHH), die jeweils unterschiedliche BCMA-Epitope erkennen. Daten aus der Zulassungsstudie von Ciltacabtagen Autoleucel sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Ciltacabtagen Autoleucel beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom <table><tr><th>Studie</th><th>Pat.</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>≥CR²</th><th>PFÜ³ (HR⁵)</th><th>ÜL⁴ (HR⁵)</th></tr><tr><td>CARTITUDE-4 [6, 7, Dossier]</td><td>Lenalidomid-refraktär, 1-3 Vortherapien</td><td>DPd/PVd⁶</td><td>Cilta-Cel</td><td>419</td><td>24,2 vs 76,9⁷ p < 0,0001</td><td>11,79 vs n.e.⁹ 0,39⁸ p < 0,0001</td><td>n.e. vs n.e.⁹ 0,55 p = 0,0011</td></tr></table> ¹ N - Anzahl Pat.; ² CR – vollständiges Ansprechen; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, Median in Monaten; ⁴ ÜL - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁵ HR – Hazard Ratio; ⁶ D – Daratumumab, P – Pomalidomid, V – Bortezomib, d – Dexamethason; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁹ n. e. – Median nicht erreicht;	Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	≥CR ²	PFÜ ³ (HR ⁵)	ÜL ⁴ (HR ⁵)	CARTITUDE-4 [6, 7, Dossier]	Lenalidomid-refraktär, 1-3 Vortherapien	DPd/PVd ⁶	Cilta-Cel	419	24,2 vs 76,9 ⁷ p < 0,0001	11,79 vs n.e. ⁹ 0,39 ⁸ p < 0,0001	n.e. vs n.e. ⁹ 0,55 p = 0,0011	
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	≥CR ²	PFÜ ³ (HR ⁵)	ÜL ⁴ (HR ⁵)										
CARTITUDE-4 [6, 7, Dossier]	Lenalidomid-refraktär, 1-3 Vortherapien	DPd/PVd ⁶	Cilta-Cel	419	24,2 vs 76,9 ⁷ p < 0,0001	11,79 vs n.e. ⁹ 0,39 ⁸ p < 0,0001	n.e. vs n.e. ⁹ 0,55 p = 0,0011										

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Ciltacabtagen Autoleucel 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Die Vielfalt der Optionen ist in der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen, patientenindividuellen Vergleichstherapie insgesamt angemessen abgebildet. Die allogene Stammzelltransplantation wird derzeit nicht als Standardtherapie in dieser Situation empfohlen. Die autologe Stammzelltransplantation besitzt weiterhin ihren Stellenwert in der Erstlinientherapie bei geeigneten Pat.	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: a) <u>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</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ciltacabtagen autoleucel: Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von [...] – Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (nur für Personen nach einer Vortherapie, die für eine autologe

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Stammzelltransplantation geeignet sind; nach Erreichen einer Remission) und – Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation¹ (nur für Personen nach einer Vortherapie, die für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind; nach Erreichen einer Remission) <i>Stammzelltransplantation</i> 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

¹ 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).

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

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

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

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

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 2. Studien Grundlage dieser Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie CARTITUDE-4. Aufgenommen wurden Pat. mit rezidiviertem und Lenalidomid-refraktärem Multiplem Myelom, die 1-3 vorherige Therapielinien erhalten hatten. Zweiter Datenschnitt war der 1. Mai 2024. Die Aufteilung der Therapien im Kontrollarm ist folgendermaßen: - Daratumumab / Pomalidomid / niedrigdosiertes Dexamethason (DPd) 183 Pat. [8] - Pomalidomid / Bortezomib / niedrigdosiertes Dexamethason (PVd) 28 Pat. [9] Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse von CARTITUDE-4 wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. Patientenrelevante Endpunkte 4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom. Sie war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Der Median der Gesamtüberlebenszeit in CARTITUDE-4 war zum Zeitpunkt des Datenschnitts in beiden Studienarmen nicht erreicht. Der Effekt von Cilta-Cel ist nachhaltig. Im Cilta-Cel-Arm deutet sich eine Abflachung der Überlebenszeitkurve im Sinne einer Plateau-Bildung an.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Ciltacabtagen Autoleucel führte zur hoch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, der Median war im Cilta-Cel-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht. Die projizierte Rate der Pat. ohne Progress lag nach 48 Monaten etwas oberhalb 50%.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. 2. Remissionsrate Die Rate von Pat. mit einer mindestens kompletten Remission ($\geq$CR) lag unter Ciltra-Cel signifikant höher als in der Kontrolle. Auch die Rate von Pat. ohne Nachweis einer minimalen Resterkrankung (MRD) war im Cilta-Cel-Arm mit 62,0% signifikant höher als im Kontrollarm mit 18,5%.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in CARTITUDE-4 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und VAS erhoben. Der Erhalt der Lebensqualität war nach Cilta-Cel signifikant länger als im Standardarm (23,7 versus 18,9 Monate [10].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei >90% der Pat. in beiden Studienarmen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen im Grad 3/4 waren Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie, Infektionen und febrile Neutropenie. Eine gute Übersicht gibt die Primärpublikation. <i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [7]</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Table 3. Adverse Events (Safety Population).*

Adverse Event	Cilta-cel (N = 208)		Standard Care (N = 208)	
	All	Grade 3 or 4	All	Grade 3 or 4
Any adverse event — no. (%)	208 (100.0)	201 (96.6)	208 (100.0)	196 (94.2)
Hematologic event — no. (%)	197 (94.7)	196 (94.2)	185 (88.9)	179 (86.1)
Neutropenia	187 (89.9)	187 (89.9)	177 (85.1)	171 (82.2)
Thrombocytopenia	113 (54.3)	86 (41.3)	65 (31.2)	39 (18.8)
Anemia	113 (54.3)	74 (35.6)	54 (26.0)	30 (14.4)
Lymphopenia	46 (22.1)	43 (20.7)	29 (13.9)	25 (12.0)
Infection — no. (%)	129 (62.0)	56 (26.9)	148 (71.2)	51 (24.5)
Upper respiratory tract†	39 (18.8)	4 (1.9)	54 (26.0)	4 (1.9)
Covid-19‡	29 (13.9)	6 (2.9)	55 (26.4)	12 (5.8)
Lower respiratory tract or lung§	19 (9.1)	9 (4.3)	36 (17.3)	8 (3.8)
Other — no. (%)				
Nausea	101 (48.6)	0	38 (18.3)	2 (1.0)
Hypogammaglobulinemia	88 (42.3)	15 (7.2)	13 (6.2)	1 (0.5)
Diarrhea	70 (33.7)	8 (3.8)	56 (26.9)	5 (2.4)
Fatigue	60 (28.8)	4 (1.9)	68 (32.7)	2 (1.0)
Headache	55 (26.4)	0	27 (13.0)	0
Constipation	49 (23.6)	1 (0.5)	44 (21.2)	2 (1.0)
Hypokalemia	39 (18.8)	8 (3.8)	14 (6.7)	3 (1.4)
Asthenia	36 (17.3)	1 (0.5)	34 (16.3)	5 (2.4)
Peripheral edema	35 (16.8)	0	24 (11.5)	2 (1.0)
Decreased appetite	34 (16.3)	2 (1.0)	11 (5.3)	0
Peripheral sensory neuropathy	33 (15.9)	0	38 (18.3)	1 (0.5)
Back pain	33 (15.9)	2 (1.0)	39 (18.8)	2 (1.0)
Arthralgia	32 (15.4)	2 (1.0)	25 (12.0)	1 (0.5)
Pyrexia	32 (15.4)	0	32 (15.4)	2 (1.0)
Dyspnea	28 (13.5)	1 (0.5)	41 (19.7)	1 (0.5)
Insomnia	23 (11.1)	2 (1.0)	52 (25.0)	6 (2.9)
CAR-T–associated adverse event — no./total no.¶				
Cytokine release syndrome	134/176 (76.1)	2/176 (1.1)	—	—
Neurotoxicity	36/176 (20.5)	5/176 (2.8)	—	—
Immune effector cell–associated neurotoxicity syndrome and associated symptoms	8/176 (4.5)	1/176 (0.1)	—	—
Other	30/176 (17.0)	4/176 (2.3)	—	—
Movement or neurocognitive	1/176 (0.6)	0	—	—

* Listed are adverse events that occurred in at least 15% of the patients in either group and were considered by the investigator to be related to a trial treatment or occurred after the initiation of treatment (apheresis in the cilta-cel group and day 1 in the standard-care group) up to 30 days after the last dose of a trial treatment, before the initiation of subsequent therapy, or within 112 days after the cilta-cel infusion (cilta-cel group only). CAR-T denotes chimeric antigen receptor T-cell, and Covid-19 coronavirus disease 2019.

† Upper respiratory tract infections included preferred terms nasopharyngitis, sinusitis, rhinitis, tonsillitis, pharyngitis, laryngitis, and pharyngotonsillitis.

‡ Covid-19 includes preferred terms Covid-19 pneumonia and asymptomatic Covid-19. In addition to 6 (cilta-cel) and 12 (standard-care) grade 3 or 4 events, grade 5 events occurred in 7 patients and 1 patient, respectively (Table S7).

§ Lower respiratory tract infections included pneumonia and bronchitis.

¶ CAR-T–associated adverse events were evaluated in the 176 patients who received cilta-cel in the as-treated population. || There were no fatal neurotoxic events. One case of grade 3 syncope was reported as a symptom of grade 2 immune effector cell–associated neurotoxicity syndrome. Included in the category of “other” CAR-T–associated events were those that were not classified as immune effector cell–associated neurotoxicity syndrome or its associated symptoms. Other neurotoxic events included (but were not limited to) movement and neurocognitive adverse events, cranial nerve palsy, and peripheral neuropathy.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bei beiden Therapie-Armen stand die hämatologische Toxizität im Vordergrund. Nach Cilta-Cel trat ein Cytokine-Release-Syndrom aller Schweregrade bei 76,1% der Pat. auf. Neurotoxizität trat bei 20,5% der Pat., ein ICANS bei 4,5%. Hypogammaglobulinämie wurde bei 42,3% der Pat. im Cilta-Cel-Arm dokumentiert, bei 7,2% im Schweregrad ≥ 3.	
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist umfangreich, hat aber substanzielle Mängel: - Es wird eine Subgruppenbildung auf dem Boden der Eignung der Pat. für die Therapie im Kontrollarm vorgeschlagen. Das ist an dieser Stelle wenig hilfreich, sogar kurios, und trifft auf alle randomisierten Studien zu. Klinische Kontraindikationen gegen die beiden verwendeten Kombinationen sind selten.	<u>Limitation der Datengrundlage:</u> 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. Da in der Studie CARTITUDE-4 ausschließlich Patientinnen und Patienten mit ein bis drei Vortherapien eingeschlossen wurden, liegen für

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Patientinnen und Patienten, die mindestens vier Vorthérapien erhalten haben, keine Daten für diese Teilpopulation im Anwendungsgebiet vor. Aufgrund dessen wird die Bewertung getrennt für zwei Patientengruppen vorgenommen, entsprechend der Anzahl der Vorthérapien. a1) <u>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</u> a2) <u>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</u>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Einige konkrete Kritikpunkte im IQWiG-Bericht sind inhaltlich nicht nachvollziehbar. Beispiele sind: ○ Lückenhafte Angaben zur Vortherapie: Die Studie hatte strenge Ein- und Ausschlusskriterien vorgegeben. Diese umfassten sowohl Organfunktionsparameter als auch Vorerkrankungen. Durch die Auswahl von 2 Regimen konnte auch auf akzeptierte Komorbiditäten eingegangen werden, z.B. Vermeidung von PVD bei Polyneuropathie. ○ Nicht-Berücksichtigung besser geeigneter Therapien durch die Prüfbüros: Hier wird die verantwortungsbewusste Arbeit der Prüfbüros und die ethische Grundlage von klinischen Prüfungen in Frage gestellt. Grundlage des Einschlusses eines Patienten in eine randomisierte Studie ist die ärztliche Einschätzung, dass in allen Studienarmen ein ähnlicher Benefit für die Patienten zu erwarten ist. Vorschläge wie die Verwendung von Elotuzumab / Pomalidomid / Dexamethason sind mit den Zulassungsindikation nicht vereinbar.	<u>Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor</u> <u>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> 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,

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	○ Unzureichende Daten zur Indikation einer Brückentherapie: Gemäß Einschlusskriterien musste eine Progression nach IMWG-Kriterien unter einer laufenden Therapie oder spätestens 6 Monate nach Ende der Therapie vorliegen. Durch diese Fokussierung auf Progresse unter oder relativ kurz nach Ende einer Therapie ergibt sich der grundsätzliche Bedarf für eine Brückentherapie. Dies hat die EMA zum Schutz der Patienten vor einer Unterbehandlung während der	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. <u>Zur Brückentherapie:</u> 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

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wartezeit auf die CAR-T-Therapie in die Fachinformation aufnehmen lassen. - Im Vorschlag zum Zusatznutzen leidet der Bericht unter dem Fehlen einer validierten Methodik zur Abwägung von Nutzen gegen Schaden. Der Bericht hinterlässt den Eindruck von Wissenslücken bei Indikationsstellung und Durchführung der CAR-T-Zelltherapie, auch im Rahmen klinischer Studien. Die zur Verfügung stehende ärztliche Expertise scheint nur unzureichend genutzt worden zu sein.	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. Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	5. Kombinationstherapie Cilta-Cel wird regelhaft nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.	Die vorliegenden Ausführungen zu den Kombinationstherapien werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	7. Diskussion Ciltacabtagen Autoleucel war das zweite CAR-T-Zellprodukt, das für die Therapie von Pat. mit Multiplem Myelom zugelassen wurde. Das erste Verfahren zu Cilta-Cel im Rahmen der frühen Nutzenbewertung basierte auf den Daten von CARTITUDE-1, einer einarmigen Phase I/II-Studie [11]. Jetzt erfolgt die Nutzenbewertung auf der Basis von CARTITUDE-4. Zu diskutieren in der frühen Nutzenbewertung von Ciltacabtagen Autoleucel sind vor allem: <u>Wirksamkeit</u> Die Daten von CARTITUDE-4 bestätigen die Daten von CARTITUDE-1 in beeindruckendem Maße. Die Rate von Pat. mit kompletter Remission liegt bei etwa 80%, eine Rate von MRD-negativen Pat. bei 62%. Die Remissionen sind nachhaltig. In der Gesamtüberlebenszeit ist die Therapie mit Cilta-Cel dem Vergleichsarm mit einem Pomalidomid-haltigen Regime hoch signifikant überlegen. <u>Nebenwirkungen</u> Die bisherigen Verfahren zu neuen CAR-T-Zellen habe auf Rate und Schwere immunvermittelter Nebenwirkungen einschl. CRS und ICANS fokussiert. Leitlinien und elektronische Instrumente haben die Sensibilität für die Früherkennung der kritischen Nebenwirkungen geschärft, gleichzeitig wurden Risiko-adaptierte Algorithmen für Überwachung und therapeutische Interventionen publiziert.	Die zusammenfassenden Ausführungen der Fachgesellschaft werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Dossier des pU fehlt eine detaillierte Darstellung von Pat. mit Hypogammaglobulinämie und längerfristigem Bedarf an Immunglobulin-Substitution. Übergeordnet und nicht auf spezifisch auf Cilta-Cel und auch nicht spezifisch auf das Multiple Myelom bezogen können Sekundärmalignome nach einer Therapie mit CAR-T-Zellen auftreten, in einer Häufigkeit von ca. 6% nach 2 Jahren bei allen Indikationen [12]. Welchen Anteil die CAR-T-Zell-Therapie in der Pathogenese von Sekundärmalignomen spielt, insbesondere in Anbetracht der häufig substanziellen Vorbehandlungen mit Zytostatika und/oder Bestrahlung, ist aktuell nicht klar zu beantworten. Nach aktuellem Wissenstand ist das Sekundärmalignom-Risiko jedoch im Vergleich zu anderen Therapieoptionen (etwa der autologen SZT) nicht erhöht. <u>Bericht des IQWiG</u> Im HTA Bericht des IQWiG wird eine Gesamtbewertung ‚Zusatznutzen nicht belegt‘ vorgeschlagen. Der Vorschlag resultiert aus der gedachten Formel: <i>Erhebliche Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit – schwere Nebenwirkungen = Zusatznutzen nicht belegt.</i> Eine validierte Methodik für einen solchen Ansatz fehlt. Zugegebenermaßen sind die Herausforderungen hoch. Abzuwägen ist die kurzfristig hohe Nebenwirkungsrate einer einmaligen Therapie mit Cilta-Cel mit anschließender, therapiefreier Zeit gegenüber den langfristigen, potenziell	a1) <u>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</u>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mehrfährigen und kumulativen Nebenwirkungen unter konventioneller Therapie im Kontrollarm mit Pomalidomid.	<u>Gesamtbewertung</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ciltacabtagen autoleucel zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiertem 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

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

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

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		haben und refraktär gegenüber Lenalidomid sind, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber einer individualisierten Therapie aus DPd bzw. PVd festgestellt. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> 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

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

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

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		a2) <u>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</u> 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.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Heilung</u> Die langjährige MRD-Negativität bei Pat. nach Therapie mit Cilta-Cel nährt die Hoffnung, dass eine noch nicht quantifizierbare Gruppe von Pat. langfristig therapiefrei und vielleicht geheilt ist. Zum jetzigen Zeitpunkt werden Pat. nicht in diesem Sinne aufgeklärt, sondern zunächst weiterhin als Pat. mit einer chronischen Krebserkrankung betreut. Cilta-Cel ist zu einem neuen Standard bei Pat. mit Lenalidomid-refraktärem MM nach Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor und in der Regel auch nach Therapie mit einem Anti-CD38-Antikörper geworden.	Der Endpunkt MRD-Negativität wird zur Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Es handelt sich hierbei um einen asymptomatischen Befund, welcher auf Laborparametern basiert. Dieser ist nicht unmittelbar patientenrelevant.

Literaturverzeichnis

1. Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S et al.: Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. Blood Cancer J 25:e599, 2017. [DOI:10.1038/bcj.2017.78](https://doi.org/10.1038/bcj.2017.78)
2. Terpos E, Dimopoulos MA, Moulopoulos LA: The role of imaging in the treatment of patients with multiple myeloma in 2016. Am Soc Clin Oncol Educ 35:e407-417, 2016. [DOI:10.14694/EDBK_159074](https://doi.org/10.14694/EDBK_159074)
3. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S et al.: Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. J Clin Oncol 33:657-664, 2015. [DOI:10.1200/JCO.2014.57.9961](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.9961)
4. Kortüm M et al.: Multiples Myelom, Onkopedia 2024, Publikation 10/2024
5. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
6. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K et al.: Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 389:335-347, 2023. [DOI:10.1056/NEJMoa2303379](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303379)].
7. Mateos MV, San-Miguel J, Dhakal B et al.: Overall Survival (OS) With Ciltacabtagene Autoleucel (Cilta-cel) Versus Standard of Care (SoC) in Lenalidomide (Len)-Refractory Multiple Myeloma (MM): Phase 3 CARTITUDE-4 Study Update. 21st International Myeloma Society Annual Meeting, Abstract OA-65, 2024. [IMW2024-supplement.indd \(myelomasociety.org\)](https://www.myelomasociety.org/IMW2024-supplement.indd)
8. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M et al.: Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 22:601-812, 2021. [DOI:10.1016/S1470-2045\(21\)00128-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00128-5)
9. Richardson PG, Oriol A, Beksac M et al.: Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 6: 781-794, 2019. [DOI:10.1016/s1470-2045\(19\)30152-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30152-4)
10. Mina R, Mylin AK, Yokoyama H et al.: Patient-reported outcomes following ciltacabtagene autoleucel or standard of care in patients with lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4): results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Haematol 12:e45-e56, 2025. DOI: [10.1016/S2352-3026\(24\)00320-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00320-X)
11. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ et al.: Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. Lancet 398: 314-324, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00933-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00933-8)

12. Tix, T. et al. Second Primary Malignancies after CAR T-Cell Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis of 5,517 Lymphoma and Myeloma Patients. Clin. Cancer Res 30:4690–4700, 2024. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-24-1798](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-1798)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Ciltacabtagen autoleucel

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. April 2025
von 11:31 Uhr bis 12:56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Johnson & Johnson:**

Herr Dr. Sindern
Frau Keuchel
Frau Dr. Hilgard
Frau Jakobs

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

Herr Prof. Dr. Scheid
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM):**

Herr Prof. Dr. Einsele
Herr Prof. Dr. Knop

Angemeldete Teilnehmende der **German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG):**

Herr Prof. Dr. Goldschmidt
Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr PD Dr. Fetscher
Herr Prof. Dr. Wiedemann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Pütz
Herr Brose

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Pedretti
Frau MacDonald

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Wellmann-Pichler
Frau Zader

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Blaurock
Herr Dr. Kaulfuss

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Frau Dr. Reimeir

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Behra
Frau Dr. Riplinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Herr Dr. Stolpe

Frau Dr. Floßmann

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:31 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Montag - Anhörungstag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Ciltacabtagen autoleucel, Cilta-cel, im Anwendungsgebiet multiples Myelom mit mindestens einer Vortherapie. Das ist ein neues Anwendungsgebiet dieses Wirkstoffs, der über der 30-Millionen-Euro-Grenze liegt.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. Februar 2025, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Johnson & Johnson, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie gemeinsam mit der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom und der German-speaking Myeloma Multicenter Group, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AbbVie, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Pfizer Pharma, Roche Pharma sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer (pU) Johnson & Johnson müssten anwesend sein Herr Dr. Sindern, Frau Keuchel, Frau Dr. Hilgard und Frau Jakobs, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Scheid und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herr Professor Dr. Goldschmidt und Herr Professor Dr. Knop, für die German-speaking Myeloma Multicenter Group Herr Professor Dr. Einsele

(Herr Prof. Dr. Einsele, DSMM: Ich bin hier. Allerdings ist es etwas vertauscht. Herr Professor Goldschmidt ist für die GMMG, und ich vertrete die DSMM. Aber wir sind beide vor Ort und freuen uns, dabei sein zu dürfen.)

– Danke schön. – und Frau Professor Dr. Weisel, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr PD Dr. Fetscher – ich sehe ihn nicht, daher Fragezeichen – und Herr Professor Dr. Wiedemann, für AbbVie Herr Pütz und Herr Brose, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Frau MacDonald, für GlaxoSmithKline Frau Wellmann-Pichler und Frau Zader, für Pfizer Pharma Frau Blaurock und Herr Dr. Kaulfuss, für Gilead Sciences Frau Dr. Reimeir, für Roche Pharma Frau Dr. Behra und Frau Dr. Riplinger, für Amgen Herr Dr. Stolpe – Fragezeichen – und Frau Dr. Floßmann sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das? – Herr Dr. Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Vielen Dank für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Das mache ich sehr gerne. – Sehr geehrte Damen und Herren! Bevor ich die aus unserer Sicht heute wichtigsten Punkte darstelle, möchte ich Ihnen die Kolleginnen vorstellen, die heute hier sind: Verantwortlich für das Dossier sind Frau Janine Jakobs und Frau Darja Keuchel aus der Abteilung Marktzugang. Für die medizinischen Fragen zu Cilta-cel ist Frau Dr. Gudrun Hilgert heute hier. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung.

Im Anwendungsgebiet geht es um die Rezidivtherapie von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom. Hier haben Dreifachkombinationen aus Antikörpern, Proteasom-Inhibitoren bzw. Immunmodulatoren und Dexamethason in den letzten Jahren zu einer deutlichen Lebensverlängerung geführt und sind in der Rezidivtherapie mittlerweile der Standard. In zahlreichen RCTs konnte deren Überlegenheit gegen Zweifachkombinationen belegt werden. Mit der CAR-T-Zelltherapie Cilta-cel wird nun erstmals ein Überlebensvorteil gegen Dreifachkombinationen erreicht. In der Studie CARTITUDE-4 zeigt Cilta-cel mit einem

Hazard Ratio von 0,55 und oberem Konfidenzintervall von 0,79 einen deutlichen Überlebensvorteil.

Dabei besteht das genaue Anwendungsgebiet aus Rezidivpatienten, die Lenalidomid refraktär und PI-vorbehandelt sind. Mit der CARTITUDE-4 wird bei diesen Patienten erstmals überhaupt ein signifikanter Überlebensvorteil erzielt; denn bei Lenalidomid-refraktären Patienten haben Dreifachkombinationen das bislang nicht gezeigt.

Den deutlichen Überlebensvorteil sieht auch das IQWiG in der Nutzenbewertung. Insgesamt kommt das IQWiG jedoch zu einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Aus Sicht des IQWiG bestehen erstens Unsicherheiten in der Umsetzung der zVT, zweitens in den Analysen zur Verträglichkeit, und drittens erkennt es den Vergleich der PRO-Endpunkte nicht an. Auf die drei Punkte möchte ich im Folgenden eingehen:

Zum ersten Punkt, der Umsetzung der zVT: In der Studie wurde die Wahl durch die Prüfarzte getroffen. Damit wurde sichergestellt, dass DPd oder PVd für die eingeschlossenen Patienten eine bevorzugte Therapie darstellen. In der „Onkopedia“-Leitlinie werden beide Komparatoren bei Patienten, die PI-vorbehandelt und Lenalidomid-refraktär sind, explizit empfohlen. Die beiden Komparatoren zeichnen sich im Vergleich zu anderen Kombinationen der zVT dadurch aus, dass in den Zulassungsstudien von DPd und PVd der überwiegende Anteil der Patienten Lenalidomid-refraktär war. Daher kann man sagen, dass in der Versorgungsrealität die patientenindividuelle Wahl zwischen DPd und PVd für nahezu alle Patienten im Anwendungsgebiet von Cilta-cel eine leitlinienkonforme und geeignete Wahl ist. Aus unserer Sicht ist die patientenindividuelle zVT durch die Möglichkeit der Wahl zwischen DPd und PVd somit umgesetzt.

Zum zweiten Punkt: Wir haben mit der schriftlichen Stellungnahme umfangreiche Sensitivitätsanalysen zur Verträglichkeit eingereicht, um auf die Anmerkung des IQWiG zu den Verträglichkeitsendpunkten einzugehen. Die Sensitivitätsanalysen unterscheiden sich von den Analysen im Dossier zum einen hinsichtlich der Dauer der Endpunkterhebung, zum anderen durch die Hinzunahme von 20 Cilta-cel-Patienten, die im Dossier protokollgemäß als Folgetherapiepatienten ausgewertet wurden. Durch die protokollgemäße Auswertung auf der einen Seite sowie die Sensitivitätsanalysen schaut man aus verschiedenen Perspektiven auf die Sicherheitsendpunkte.

Aber beide Sichtweisen kommen am Ende zum selben Ergebnis. In den Gesamtraten zeigt sich kein Unterschied in der Verträglichkeit. Auch auf der Ebene der SOC und PT sind die Analysen konsistent. Damit besteht aus unserer Sicht keine Unsicherheit, die den beträchtlichen Zusatznutzen im Gesamtüberleben infrage stellt, weder durch die Umsetzung der patientenindividuellen zVT, noch durch die Analysen zur Verträglichkeit.

Wir sehen, womit ich zum dritten Punkt komme, auch einen deutlichen Vorteil in den PRO. Der zeigt sich in nahezu allen Funktions- sowie den meisten Symptomskalen. Der Vergleich zwischen einer Dauertherapie auf der einen Seite und einer CAR-T-Einmalgabe auf der anderen Seite ist aufgrund der Unterschiedlichkeit der Behandlungskonzepte erschwert, aber aus unserer Sicht möglich und sinnvoll. Dadurch, dass in beiden Armen dieselbe Anzahl an Erhebungen stattgefunden hat, ist prinzipiell eine Vergleichbarkeit gegeben.

Die Erhebungszeitpunkte wurden in beiden Armen so gewählt, dass sie am Anfang eines Therapieabschnitts bzw. einem in Studien zu CAR-T-Zelltherapien oder Stammzelltransplantationen üblichen Zeitpunkt erhoben wurden. Aufgrund der verschiedenen Therapieabschnitte, die mit einer Dauertherapie bzw. CAR-T-Zelltherapie verbunden sind, kommt es in der Studie am Anfang zu Phasen mit unterschiedlicher Erhebungsdichte, womit aus Sicht des IQWiG der Kontrollarm schlechter gestellt sein könnte.

Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme Sensitivitätsanalysen nachgereicht, in denen wir die unterschiedlichen Erhebungsdichten angeglichen haben. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse aus dem Dossier. Der beträchtliche Vorteil in

den patientenberichteten Endpunkten, sowohl in der Morbidität als auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ist daher aus unserer Sicht ein tatsächlicher Vorteil von Cilta-cel.

Die Therapie mit Cilta-cel führt in allen drei Nutzenkategorien zu einem beträchtlichen Zusatznutzen, der nicht durch Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zVT bzw. der Verträglichkeitsanalysen infrage gestellt wird. Der signifikante Überlebensvorteil mit einer Hazard Ratio von 0,55 wurde gegen hochpotente und in der Leitlinie empfohlene Dreifachkombinationen gezeigt. Verbunden mit der Lebenszeitverlängerung wird eine signifikante Verzögerung der erstmaligen bestätigten Verschlechterung in den meisten Symptomskalen der patientenberichteten Morbidität und nahezu allen Funktionsskalen der Lebensqualität erreicht. Daher besteht insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen durch die Therapie mit Cilta-cel. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. Ich habe zu Beginn zwei Fragen an die klinischen Experten: Wir haben gesehen, dass in der Studie CARTITUDE-4 während relevanter Abschnitte des Therapiekonzepts der CAR-T-Zelltherapie keine patientenberichteten Endpunkte erhoben worden sind. Wie schätzen Sie die Interpretierbarkeit der diesbezüglichen Ergebnisse der Studie ein, wenn zum Beispiel Auswirkungen einer Brückentherapie und einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion somit nicht erfasst worden sind? Kann man damit doch eine Bewertung vornehmen oder nicht?

Ein weiterer Punkt: In der Studie CARTITUDE-4 wurden zwei mögliche Kombinationstherapien als Komparator eingesetzt, zum einen Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason und zum anderen Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason. Inwiefern spiegeln diese beiden eingesetzten Komparatoren den deutschen Versorgungskontext wider? Die Therapielandschaft ist extrem heterogen. Dann hätten wir eine Einordnung zu den Komparatoren. Wer kann oder möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann, Sie haben sich als erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange nur an. Der erste Punkt ist, Herr Hecken, ich bin nicht sicher, ob Sie die Fragen inzwischen nicht alle selbst beantworten könnten, nicht Sie alleine, sondern alle anderen, weil wir doch davon ausgehen, dass Sie inzwischen im G-BA ausgesprochen Myelom-versiert sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben es aber gerne im Protokoll. Das ist der Punkt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich beginne mit der Übersicht. Der kritische Punkt ist: Eigentlich ist das heute die Situation ... (akustisch unverständlich) aller Neubewertungen eines Präparates gerne hätten, nämlich, dass wir nicht nur aufgrund einer formalen Schwelle – hier 30 Millionen Euro – diskutieren müssen, sondern wir haben eine richtige, vernünftig durchgeführte, randomisierte Studie, die wir in dieser Situation brauchen. Alles, was wir in den letzten zwei, drei Jahren über bispezifische Antikörper, CAR-T-Zellen, andere Präparate, selektive Präparate diskutiert haben, ist häufig bei Weitem nicht auf einer Evidenzgrundlage wie hier gemacht worden. Das heißt, zum einen macht es Freude, sich das anzusehen, und die Ergebnisse sprechen für sich.

Der andere Punkt ist: Was wir hier nicht diskutiert haben, ist, was wir mit Ihnen diskutiert hatten: Wir sehen hier durchaus zum einen die Notwendigkeit einer Bewertung, aber auch dessen, was wir nicht tun. Konkret haben wir mit Ihnen im letzten Jahr diskutiert, ob zum Beispiel die allogene Stammzelltransplantation wirklich draußen ist. Ich denke, es spricht viel dafür.

Dann bin ich bei Ihrer ersten Frage: Etwas vergleichbar mit der allogenen Stammzelltransplantation geht es um die Lebensqualität. In der Therapiephase selbst ist die Lebensqualität für die Patienten schlechter. Sie sind hospitalisiert, haben die intensiven Folgen der Therapie. Das, was relevant ist, ist bei dieser Therapie nicht so sehr die frühzeitige

Lebensqualität, sondern das, was nach Jahren zu bewerten ist. Wir haben gewöhnlich etwas unerwartete Phänomene beim Myelom, dass es so aussieht, als lebe eine relevante Gruppe von Patienten langfristig ohne Rezidiv. Hier geht es um die Frage der Langzeittoxizität. Wir haben das auch erhoben. Es kommen gleich sicher viele Fragen von meinen Kollegen.

Bezüglich der Indikation, die wir am Anfang gestellt haben: Lenalidomid-Refraktärität ist das erste Kriterium, weil viele Lenalidomid-dauerbehandelt werden. Das ist kritisch. Bei denen, die wir mit Lenalidomid-Refraktärität sehen, hängt die nächste Therapie wesentlich davon ab, welche zusätzlichen Präparate in der Erstlinientherapie eingesetzt worden sind. Das können Proteasom-Inhibitoren oder Anti-CD38-Antikörper sein. Insofern ist es für uns sinnvoll, dass diese beiden Möglichkeiten in der Studie gegeben wurden, abhängig davon, was die Patienten zuerst bekommen haben.

Das war nur mein Einstieg. Jetzt sehe ich schon, dass alle Kolleginnen und Kollegen mit den Hufen scharren, um genau zu sagen, was präzise noch ergänzt werden muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Ich habe Frau Professor Weisel als Nächste auf dem Zettel.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Noch kurz zur Ergänzung zu Herrn Wörmann: Wir haben jetzt zum ersten Mal die Diskussion einer komplett anderen Therapiestrategie in einer randomisierten Studie. Wir gehen in einem der ersten Male in die Situation, dass wir eine kontinuierliche Therapie bis zum Progress oder Unverträglichkeit mit einer Therapie vergleichen, die durch die Applikation des lebenden Medikamentes abgeschlossen ist. Es ist eine Herausforderung, PROs zu erheben oder die Zeitpunkte festzulegen, wann ich das patient-reported outcome erhebe, weil es völlig unterschiedliche Therapieansätze sind. Ich glaube, man kann sich mit diesen Zeitpunkten wahrscheinlich nachhaltig auseinandersetzen.

Für die Myelompatienten ist ganz entscheidend, dass das Beenden der kontinuierlichen Therapie von einem ganz erheblichen Gewinn der Lebensqualität begleitet ist. Die vorübergehende Einschränkung durch den zweiwöchigen stationären Aufenthalt ist limitiert. Das muss man klar sagen, das ist weniger toxisch als eine Hochdosis-Melphalan-Therapie. In den USA wird es teilweise im ambulanten Setting durchgeführt. Das lässt sich durch die Begleitmaßnahmen zur Bekämpfung des Cytokine-release-Syndroms und anderer Nebenerscheinungen extrem limitieren, dass die Patientinnen und Patienten während des stationären Aufenthalts wirklich in einem guten Zustand sind. Manche Patienten berichten heutzutage kaum von Nebenwirkungen, was sehr erfreulich ist. Aber für die Patienten ist diese therapiefreie Zeit entscheidend, die wir als ärztliche Kollegen, glaube ich, tatsächlich sogar in der Bedeutung unterschätzt haben.

Kurz zur Vergleichstherapie, DaraPomDex und PomBorteDex: Das sind die zugelassenen Optionen, die in Deutschland eingesetzt werden und in den Leitlinien empfohlen sind. Es gab immer wieder gewisse, sagen wir einmal, aufgebrachte Diskussionen, ob man die Hinzunahme von Carfilzomib-basierten Regimen, die in der Rezidivtherapie hocheffektiv sind, hätte staffeln müssen, ja oder nein. Man muss dazu bedenken, dass zum Beispiel die IKEMA-Studie, die Carfilzomib mit Isatuximab/Dex untersucht hat, nur 31 Prozent Lenalidomid-refraktäre Patientinnen und Patienten eingeschlossen hat. Das heißt, da waren eher weniger Lenalidomid-refraktäre Patientinnen und Patienten in diesen Studien. Insofern denke ich, kann man über Standardarme sicherlich immer fruchtbar sprechen, aber ich denke, da hat man Standardarme gewählt, die in Deutschland unseren Alltag widerspiegeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Weisel. – Ich habe jetzt Frau Jakobs vom pU und Herrn Professor Einsele, danach Frau Wenzel-Seifert und Frau Pitura. Zunächst Frau Jakobs, bitte.

Frau Jakobs (Johnson & Johnson): Ich wollte kurz auf die Frage zu den patientenberichteten Endpunkten Bezug nehmen. Es ist so, dass wir in beiden Studienarmen zu Beginn aller klinisch relevanten Therapieabschnitte immer die patientenberichteten Endpunkte erheben und über

den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg auch die gleiche Anzahl an Erhebungen zwischen den beiden Studienarmen haben. Insbesondere im Cilta-cel-Arm erheben wir auch an allen relevanten Therapieabschnitten. Das heißt, wir haben Erhebungen jeweils unmittelbar vor Apherese, vor Bridging und vor Konditionierung mit kurz darauf folgender Cilta-cel-Infusion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Jakobs. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Einsele und Herrn Professor Scheid, der sich zwischenzeitlich durch Handheben gemeldet hat, dann Frau Wenzel-Seifert, Frau Pitura, Frau Witt und Herr Kranz. Bitte schön, Herr Professor Einsele.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Ich möchte gerne unterstreichen, was Frau Professor Weisel gerade vorgetragen hat. Wir haben mit dem Produkt Cilta-cel eine Therapie in der Hand, die im Vergleich zu den zugelassenen Kombinationstherapien – – Damals waren PVd und Dara-Pd, die zugelassenen Vergleichstherapien. Es gibt inzwischen noch Dara-Kd, Isa-Kd. Ich würde aber davon ausgehen, dass auch diese Therapien niemals die hohe Wirksamkeit von Cilta-cel in der genannten Indikation übertreffen. Wir haben bei den Patienten, die wir mit Cilta-cel behandelt haben, ein Ansprechen von über 99 Prozent, eine komplette Remissionsrate von deutlich über 80 Prozent gesehen. Von daher würde ich sagen, die Vergleichstherapie passt.

Die Überlegenheit ist in der Overall Response Rate, in der CR-Rate, in MRD-Negativität klar belegt. Auch das progressionsfreie Überleben ist verlängert. Was man vielleicht noch hinzufügen kann: Es gibt inzwischen Kongressmitteilungen, die zugänglich sind, die zeigen, dass auch das Overall Survival für das Cilta-cel verbessert ist. So gab es zum Beispiel letzten September auf dem International Myeloma-Kongress eine Präsentation, die zeigte, dass das Overall Survival im Cilta-cel-Arm 76 Prozent versus 64 Prozent, also ein signifikanter Vorteil jetzt auch im Overall Survival – die Publikation ist gerade eingereicht – sozusagen beschädigt werden kann.

Bei der Lebensqualität bin ich absolut bei Frau Professor Weisel. Ich glaube, der große Vorteil dieser CAR-T-Zelltherapie ist, dass diese Patienten bei einer, sagen wir einmal, relativ gut verträglichen stationären Therapiephase – hier haben wir in den letzten Jahren sicher deutlich hinzugelernt, wir sind wesentlich besser geworden im Management des sogenannten Cytokine-Release-Syndroms, wesentlich besser geworden in der Verhinderung oder Behandlung von neurologischen Nebenwirkungen und auch im Infektionsmanagement – sodass die Patienten eine sehr lange therapiefreie und auch erkrankungsfreie Zeit genießen. Wenn ich regelmäßig die Patienten nach einer CAR-T-Zelltherapie sehe, ist das der Punkt, der den Patienten ganz besonders entgegenkommt, dass sie eine gute Krankheitskontrolle ohne weitere Therapie haben. Von daher möchte ich das bereits von Frau Weisel Vorgetragene gerne unterstützen und bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Einsele. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Scheid, Herr Professor Knop hat sich auch gemeldet. Dann machen wir mit den Fragen weiter. Herr Scheid und Herr Knop.

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Ich kann meinen Vorrednerinnen und Vorrednern vollkommen zustimmen. Ich möchte ergänzen, dass der Verdacht, dass möglicherweise die Nebenwirkungen der Brückentherapie und der Konditionierungstherapie unterschätzt werden, sicherlich nicht gegeben ist. Ich behandle gerade den fünften Patienten hier am Zentrum ambulant. Diese LD-Chemotherapie ist wirklich niedrigdosiert, und ich sehe nicht die Gefahr, dass hier möglicherweise nachteilige Effekte nicht erfasst worden sind. Das würde wirklich die Belastung, das Risiko dieser sehr milden Chemotherapie unmittelbar vor CAR-T-Zelltherapie massiv überschätzen.

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

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Ich möchte noch erwähnen, dass wir vor noch nicht allzu langer Zeit viele autologe Transplantationen im Rezidiv gemacht haben. Herr Professor Goldschmidt und seine Gruppe haben das in einer Vergleichsstudie publiziert. Da war es so, dass die Patientinnen und Patienten zum Teil drei Wochen liegen, vor allem wenn man die Rezidiv-Transplantation spät macht, die Rate, insbesondere Mukositis, Fieber usw., alle relativ hoch sind. Davon spricht niemand mehr. Das heißt, wir sind mitten in diesem Paradigmenwechsel. Ich denke, wenn man das Nutzen-Risiko-Verhältnis sieht, ist diese kurze stationäre Phase wirklich gut akzeptabel. Wie wir gerade gehört haben, werden da Dinge ausprobiert, dass man stationäre Aufenthalte zumindest noch weiter verkürzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Knop. – Frau Wenzel-Seifert von der Deutschen Krankenhausgesellschaft, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe Fragen bezüglich des unfairen Vergleiches hinsichtlich von Lebensqualität und Morbi an den PROs aufgrund dieser Erhebungszeitpunkte vor, während der Brückentherapie, die nie stattgefunden haben im Interventionsarm, aber gleichzeitig natürlich im Vergleichsarm. Das sind zwei bzw. drei. Jetzt ist das hier eine besondere Situation. Die Brückentherapie ist bei allen Patienten, so habe ich es verstanden, durchgeführt worden. Das war ein Kritikpunkt, über den wir noch sprechen müssen. Sie ist identisch, wenn ich das richtig verstanden habe, mit der Therapie, die gleichzeitig im Vergleichsarm stattfindet. Würden man da eigentlich große Unterschiede erwarten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann dazu von den Klinikern etwas sagen? – Herr Professor Einsele, bitte.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Das ist ein völlig richtiger Punkt. Die Bridging-Therapie entsprach der Therapie im Kontrollarm. Was man aber wissen muss: Die CARTITUDE-4-Studie ist zum Zeitpunkt der Covid-Pandemie durchgeführt worden. Man war damals deshalb sehr zurückhaltend, Patienten, die anschließend mit CAR-T-Zellen behandelt worden sind, intensiver zu behandeln. Daher war die Dosisdichte in dem experimentellen Arm, das heißt bei den Patienten, die anschließend Cilta-cel bekommen haben, deutlich geringer als im Kontrollarm. Das war wahrscheinlich ein Teil der Erklärung, warum eine Reihe von Patienten im experimentellen Arm, bevor sie letztendlich ihre CAR-T-Zellen bekommen haben, progredient geworden sind. Man muss auch sagen, dass es durch die Covid-Pandemie zum Teil zu erheblichen Verzögerungen der Auslieferung der CAR-T-Zellen gekommen ist. Die mittlere vein-to-vein-Zeit betrug etwa 44 Tage, bei einzelnen Patienten über 100 Tage, sodass es relativ lange gebraucht hat, bis die CAR-T-Zellen zur Verfügung standen. Das ist sicher jetzt in der Real-World-Situation deutlich anders; von daher als Erklärung die etwas geringere Dosisdichte, die geringere Applikation der gleichen Medikation im experimentellen Arm im Vergleich zum Kontrollarm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Einsele. – Frau Jakobs vom pU hat sich dazu gemeldet. Bitte schön.

Frau Jakobs (Johnson & Johnson): Wie gesagt, wir haben in beiden Studienarmen die gleiche Anzahl an PRO-Erhebungen über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg. Potenzielle Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Erhebungsdichte zum Studienbeginn, wie sie Frau Wenzel-Seifert vorhin angesprochen hat, haben wir im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse in der Stellungnahme adressiert. Hierin haben wir die Erhebungsdichte zwischen den beiden Studienarmen angepasst, indem wir bestimmte Erhebungen während der ersten paar Studienmonate von der Auswertung ausgeschlossen haben. Die Ergebnisse sind dabei konsistent zu den Auswertungen im Dossier, was bestätigt, dass für den Kontrollarm aufgrund der gewählten Erhebungszeitpunkte generell keine potenziellen Nachteile in der Studie bestehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung, Frau Jakobs. – Frau Wenzel-Seifert, Nachfrage oder okay?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Nein, vielen Dank. Das war jetzt sehr umfassend. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Pitura von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, bitte.

Frau Pitura: Ich möchte auf die Eingangsfrage der Auswahl des Komparators zurückkommen. Das IQWiG hat hier diese Unsicherheit hinsichtlich der zVT gesehen. Es wurde deshalb in der Nutzenbewertung in zwei Gruppen differenziert: Patienten, die für die beiden Komparatoren geeignet waren, und Patienten, für die das keine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellte. Deshalb habe ich eine Frage sowohl an die Kliniker als auch an den pU: Inwiefern waren diese beiden Therapien die geeignete Wahl für die Patienten? Die Patienten müssen im Rahmen der vorangegangenen Therapie sowohl den Immunmodulator als auch den Proteasom-Inhibitor bekommen haben, und sie müssen eine Refraktärität gegenüber dem Immunmodulator Lenalidomid aufweisen.

Deshalb erscheint es erst einmal angemessen, diese beiden Triplett-Therapien mit dem anderen Imid, Pomalidomid und entsprechend der Leitlinienempfehlung einzusetzen. Dennoch hat das IQWiG gesagt, es bleibt unklar, inwiefern weitere in der S3-Leitlinie aufgeführte Faktoren, wie zum Beispiel Komorbiditäten, bei der Wahl der Therapieoption berücksichtigt wurden. Es wurde deshalb infrage gestellt, ob nicht auch andere Therapien besser gewesen wären.

Daher meine Frage an die Kliniker: Sie haben vorher gesagt, es kommt vor allem auf die Vorthherapie an. Sehen Sie diese andere Gruppe? Sehen Sie, dass für bestimmte Patienten eine andere Therapie besser geeignet gewesen wäre?

Meine Frage an den pU: Gibt es weitere Informationen zu der eingeschlossenen Patientenpopulation, wie zum Beispiel Komorbiditäten, die für die eingesetzten Therapien mit diesen beiden Triplets sprechen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Für die Kliniker habe ich zunächst Frau Weisel und Herrn Scheid, für den pU Frau Jakobs. Frau Professor Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Das ist eine wichtige Frage. Aber die können wir klar mit Ja beantworten. Das war absolut angemessen; denn unsere Patientinnen und Patienten in Deutschland kommen in der – – Die transplantierbaren Patienten haben diese Exposition zum Proteasom-Inhibitor unmittelbar nach Erstdiagnose vor der Hochdosis-Melphalan-Therapie standardmäßig, die nach der Hochdosis-Therapie in die Lenalidomid-Erhaltungstherapie, die entsprechend der Zulassung und der Leitlinien bis zur Progression und Unverträglichkeit durchgeführt wird, exakt genau das, wie die Patientinnen und Patienten in CARTITUDE-4 gegangen sind. Bei den älteren Patientinnen und Patienten wird sehr viel eine Kombinationstherapie aus Lenalidomid und monoklonalem Anti-CD38-Antikörper oder Proteasom-Inhibitor Lenalidomid eingesetzt. Aber auch da wird das Lenalidomid bis zur Progression oder Unverträglichkeit fortgeführt. Das heißt, die Patientinnen und Patienten kommen exakt aus der Therapiesituation, die hier abgebildet ist. Das ist auch in Deutschland so.

Hinsichtlich der Komorbiditäten fällt mir persönlich nichts ein, bei dem man gesagt hätte, da hätte man noch eine Standardtherapie zufügen müssen, die auf eine bestimmte Komorbidität abzielt. Die wesentlichste Komorbidität aus der ersten Linie ist die Polyneuropathie. Da hatte man mit Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason ein Regime, das die Polyneuropathie quasi vermeidet. Man musste Bortezomib nicht wieder integrieren. Kardiale Komorbiditäten spielen in einer signifikanten Art und Weise in beiden keine Rolle. Bei einer Niereninsuffizienz können Sie DPd und PVd voll dosiert geben. Insofern fällt mir jetzt nichts ein, wo man noch eine rezente Patientengruppe gehabt hätte, die man nicht hätte abbilden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Jetzt habe ich Herrn Professor Scheid, dann haben sich Herr Wörmann und Frau Jakobs gemeldet. Danach gebe ich an Frau Pitura zurück. Herr Scheid und Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Man muss sich klarmachen, wir reden von einer ausgewählten Patientenkohorte, die vielleicht nur eine Vortherapie hatte, die sehr gute Organfunktionen haben musste, um eingeschlossen zu werden. Diesen Patienten mussten wir klarmachen, dass sie zu 50 Prozent Wahrscheinlichkeit eine Dauertherapie mit dem Komparator bekommen. Es war klar ausgeschlossen, dem Patienten hier zu 50 Prozent zuzumuten, eine nicht gut wirksame Therapie zu bekommen. Deshalb war es bei Einschluss ganz klar ein Kriterium zu sagen: Ist für diesen Patienten, wie er vor mir sitzt, DPd oder PVd eine adäquate Dauertherapie, wenn das Los ihn nicht in den CAR-T-Zell-Arm bringt? Deshalb ist das genau die Rolle des Prüfarztes und der Prüfarztin, diesen Blick zu haben. Wenn wir fitte Patienten haben, die Len-refraktär im Rezidiv zur Studie oder zur Therapie kommen, dann waren die beiden gewählten Regime für das Szenario einer Len-refraktären Situation genau getestet. Deshalb muss ich klar sagen, ich sehe nicht, wie das IQWiG hier von Subgruppen ausgeht. Es war für alle Patienten, die eingeschlossen waren, eine adäquate Therapie in beiden Armen vorgesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Scheid. – Herr Professor Wörmann und Frau Jakobs.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur als Ergänzung: Wir haben im letzten halben Jahr intensiv einen Konsensusprozess für den Algorithmus in der Therapie von Patienten mit multiplem Myelom moderiert. Da wurden diese Pomalidomid-Schemata zentral eingesetzt. Ja, wir könnten heute auch bispezifische Antikörper als Alternative einsetzen, aber das war zu der Zeit völlig undenkbar. Deshalb war der Konsens, dass Pomalidomid ein Referenzstandard für viele andere der neuen Therapien ist. Das bezieht auch dieses CAR-T-Zell-Produkt ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Jakobs.

Frau Jakobs (Johnson & Johnson): In der CARTITUDE-4 wurde der Studieneinschluss und somit die Eignung für die Wahl von DPd und PVd durch den Prüfarzt getroffen. In diese Entscheidung sind diverse Faktoren eingeflossen, sodass eine multifaktorielle und patientenindividuelle Therapiewahl sichergestellt ist. Es kann grundsätzlich davon ausgegangen werden, dass für alle Studienteilnehmer der CARTITUDE-4 DPd und PVd eine geeignete patientenindividuelle Therapiewahl war. Auch die Leitlinie zeigt, wie bereits eingangs gesagt, dass DPd und PVd für nahezu alle Patienten im Anwendungsgebiet geeignete Therapien sind.

Sie haben konkret zwei Punkte angesprochen: die Vortherapien und die Komorbiditäten. Hinsichtlich der Vortherapien ist zu sagen, dass wir im Dossier bereits eine umfangreiche Analyse zur Reexposition mit den in der Studie eingesetzten Wirkstoffen vorgelegt haben, die zeigt, dass diesbezüglich 95 Prozent der Patienten des Kontrollarms gemäß Leitlinie adäquat behandelt wurden. Angaben zu weiteren Vortherapien sind dem Studienbericht zu entnehmen. Hier sehen wir, dass analog zu den Vorgaben des Anwendungsgebiets alle Patienten Lenalidomid-refraktär und PI-vorbehandelt waren. Nahezu alle Patienten hatten eine Vortherapie mit Bortezomib und rund 35 Prozent mit Carfilzomib, wohingegen nur etwa vier Prozent eine Vortherapie mit Pomalidomid hatten. Circa ein Viertel war CD38 – –

(Tonausfall)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man versteht nichts mehr.

Frau Jakobs (Johnson & Johnson): Verstehen Sie mich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt wieder.

Frau Jakobs (Johnson & Johnson): Der letzte Punkt zu den Vortherapien war, dass wir die Liste der in den Vortherapien eingesetzten Wirkstoffkombinationen im Nachgang der Anhörung noch einreichen können.

Hinsichtlich der Komorbiditäten ist noch zu sagen, dass die Eignung der Patienten für eine Therapie mit DPd oder PVD dahin gehend über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sichergestellt wird. Zudem findet sich im Studienbericht ebenfalls eine Übersicht über alle Komorbiditäten. Die medizinische Historie einschließlich der Komorbiditäten wird umfassend im ECRF dokumentiert. Insgesamt sind das alles die Faktoren, die auch in der Prüfarztentscheidung berücksichtigt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Jakobs. – Frau Pitura, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Pitura: Ja, vielen Dank. Ich nehme mit, dass diese beiden Triplets die geeignete Option für alle Patienten waren, dass hinsichtlich der Komorbiditäten die Polyneuropathie relevant ist. Aber es gab ein anderes Triplet zur Auswahl. Falls eine Polyneuropathie vorlag, konnte man das andere Triplet wählen. Insbesondere wegen der Len-Refraktärität ist ein Triplet mit Pomalidomid/Dexamethason geeignet. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Pitura. – Jetzt Frau Witt vom GKV-SV, dann Herr Kranz vom IQWiG. Frau Witt, bitte.

Frau Dr. Witt: Ich habe eine Frage zu Patienten, die nicht von der CAR-T-Zelltherapie profitieren. Wir haben in der Fachinformation einen Warnhinweis, der sagt, dass es einige Patientinnen und Patienten gibt, die möglicherweise nicht profitieren, da sie ein erhöhtes Risiko für einen frühen Tod haben. Für das Gesamtüberleben sehen wir sich kreuzende Kaplan-Meier-Kurven, wobei im Cilta-cel-Arm die ersten Monate eine höhere Sterblichkeit vorliegt. Daher meine Frage: Welche Patienten sind das? Konnte man hier schon Risikofaktoren identifizieren, dass man bereits im Vorfeld die schlechtere Prognose ableiten kann bzw. was ist die Ursache hierfür?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Keuchel, bitte.

Frau Keuchel (Johnson & Johnson): Die im Cilta-cel-Arm vermehrt aufgetretenen frühen Progressionen und Todesfälle in den ersten drei Monaten wurden sehr intensiv untersucht. Das kann man im Zulassungsverfahren, im EPAR und in weiteren Dokumenten finden. Festzuhalten ist hier: Diese frühen Todesfälle sind unter der Überbrückungstherapie vor der Infusion mit Cilta-cel aufgetreten. Es konnte keine Subgruppe identifiziert werden, die nicht von der Infusion profitiert. Das hält auch die EMA explizit fest. Da die Todesfälle während der Überbrückungstherapie aufgetreten sind, empfiehlt die EMA insbesondere bei Patienten mit schlechter Prognose ein sorgfältiges und angepasstes Bridging. Das Therapieziel für diese Patienten ist zuerst, die schnell fortschreitende Erkrankung so in den Griff zu bekommen, dass die Infusion mit Cilta-cel möglich wird.

Keinesfalls, das hält die EMA auch fest, sollten diese Patienten grundsätzlich a priori von der Behandlung mit Cilta-cel ausgeschlossen werden. In der aktuellen Versorgung wird insbesondere die individuelle Prognose bei der Überbrückungstherapie berücksichtigt. Hierfür wurde der von Ihnen angesprochene Hinweis in der Fachinformation ergänzt. Daher sind in der CAR-4 die vermehrt aufgetretenen frühen Progressionen auf der Basis dieses Lerneffekts in dieser Form nicht mehr zu erwarten. Die Studiendaten zeigen, dass bei Cilta-cel-behandelten Patienten gegenüber der Vergleichstherapie im Zeitverlauf nachhaltig eine Profitierung der Cilta-cel-Patienten zu sehen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Scheid hat sich dazu auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Ich möchte das ergänzen und bestätigen. Ich nenne es immer ein logistisches Risiko, in das die Patienten laufen, wenn sie für eine CAR-T-Zelltherapie geplant werden. Wir müssen erst einmal eine Zellsammlung planen, die Termine dafür

vereinbaren, eine Therapie vor der Zellsammlung vermeiden und danach in der Wartephase, die jetzt in der Routine etwa acht Wochen dauert, sicherstellen, dass eine Brückentherapie auch angewendet wird. Das ist durchaus ein Risiko, bei dem wir gut planen, die Patienten gut im Auge haben und sicherstellen müssen, dass wir zu einem optimalen Zeitpunkt Zellen sammeln, die Zellen gut verschickt werden und dann die Brückentherapie konsequent angewendet wird. Aber darin ist dieses Risiko von Verzögerungen und Therapieverspätung enthalten. Das war auch in den EMA-Diskussionen ein zentrales Thema. Ich unterstreiche in allen Fortbildungen, dass wir die Patienten sehr sorgfältig im Auge haben müssen und ihnen nicht in der Erwartung einer CAR-T-Zelltherapie längere Therapiepausen zukommen lassen. So, glaube ich, haben wir dieses Risiko heute in der Praxis sehr gut im Griff. Aber es ist auf jeden Fall ein wichtiger Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Scheid. – Ich frage in Richtung Frau Witt: Ist das okay oder Nachfrage?

Frau Dr. Witt: Nein, danke. Ich nehme mit, dass die Phase der Brückentherapie besonders relevant ist. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Kranz vom IQWiG, dann Frau Wenzel-Seifert und Frau Holtkamp von der PatV. Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich möchte gerne auf einige Punkte eingehen. Einiges ist schon gesagt worden. Zunächst zum Eingangsstatement des pU zu den neuen Auswertungen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Es ist gut, dass das vorgelegt wurde. Das adressiert maßgeblich die Kritik aus der Nutzenbewertung. Das werden wir uns im Rahmen eines potenziellen Addendums noch einmal anschauen.

Der zweite Punkt, auf den ich gerne eingehen möchte, sind die Erhebungszeitpunkte zu den PROs. Dazu haben wir schon einiges gehört. Das Problem der patientenberichteten Endpunkte liegt nicht auf der Ebene der Auswertung, sondern auf der Ebene der geplanten und durchgeführten Erhebungen. Zum einen wurde während relevanter Abschnitte der Therapie im Interventionsarm keine Erhebung der patientenberichteten Endpunkte durchgeführt, zum anderen besteht in diesem Zeitraum schlicht keine Balance in der Anzahl der durchgeführten Erhebungen zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt ist so kein fairer Vergleich der beiden Therapiestrategien möglich. Das lässt sich im Nachhinein durch weitere Auswertungen nicht mehr heilen. Der pU beschreibt das auch selbst als Limitation in seiner kürzlich erschienenen Publikation zu diesen Ergebnissen.

Dieses Problem sehen wir leider nicht zum ersten Mal. Das ist hier erneut eine vertane Chance, relevante Daten zu patientenberichteten Endpunkten zu generieren. Es ist daher sehr bedauerlich. Wir verstehen grundsätzlich, dass bei unterschiedlichen Therapiestrategien die PRO-Erhebung herausfordernd ist, aber man muss sich überlegen, wie man das zukünftig besser machen kann, um einen fairen Vergleich zwischen den Behandlungsarmen zu ermöglichen. Ich bin mir ziemlich sicher, dass es Möglichkeiten gibt, dieses Problem zu adressieren.

Der dritte Punkt, die Eignung von DPd und PVd für alle Patienten in der Studie: Ich glaube, man muss zwei Dinge unterscheiden, und das möchte ich hier gerne darlegen. Das eine ist, was in der Studie gemacht wurde. Das andere ist, welche Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Zunächst hat der G-BA zahlreiche Therapieoptionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für das hier vorliegende Anwendungsgebiet festgelegt, was auch von den Stellungnehmenden als weitgehend sachgerecht beschrieben wurde.

In der Studie hingegen bestand jedoch ausschließlich die Wahl zwischen zwei Therapieoptionen, obwohl auch hier ein relativ heterogenes Patientenkollektiv mit einer bis drei Vortherapien eingeschlossen wurde. Wir stellen nicht infrage, dass die zwei eingesetzten Therapieoptionen für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten infrage kommen.

Deshalb haben wir die Daten herangezogen. Aber man muss sagen, im Versorgungskontext existieren deutlich mehr Therapieoptionen. Aus unserer Sicht bleibt es offen, ob nicht auch andere Therapieoptionen für die Patienten eine geeignete Behandlung dargestellt hätten. – Das ist das eine.

Das andere ist: Die Studie CARTITUDE-4 erlaubt ausschließlich einen Vergleich mit zwei Behandlungsoptionen. Deshalb kann der Zusatznutzen nur gegenüber diesen beiden Behandlungsoptionen ausgesprochen werden. Ich verstehe, dass das unbefriedigend ist. Aber man muss sehen, im Versorgungskontext gibt es potenziell weitere Patientengruppen, für die diese beiden Therapien nicht mehr infrage kommen, zum Beispiel, weil sie diese Therapie in einer Vortherapie schon bekommen haben und erst darauf folgend die CAR-T-Zellen bekommen. Das ist hier der Unterschied. Daher machen wir diese Subgruppenbildung getrennt nach der Eignung für die in der Studie eingesetzten Therapien bzw. Nichteignung.

Ich habe eine Frage zum Thema Brückentherapien. Das ist kurz angemerkt worden. Die Fachinformation sagt, dass eine Brückentherapie nach Ermessen der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes in Betracht zu ziehen ist, um die Tumorlast zu verringern oder die Erkrankung zu stabilisieren. Das ist der Fachinfotext. In der Studie erhielten hingegen alle Patientinnen und Patienten eine Brückentherapie. Das haben wir entsprechend angemerkt. Da ist erst einmal eine Diskrepanz. Was wir uns fragen, ist: Wie groß ist der Anteil an Patientinnen und Patienten, die eine Brückentherapie im Versorgungsalltag erhalten? In welchen Situationen kann auf eine solche Brückentherapie verzichtet werden? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kranz. – Wer möchte dazu etwas sagen? Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Im Versorgungsalltag bekommen alle Patienten eine Brückentherapie. Wir haben beim Myelom gelernt, dass die Senkung der Tumorlast für die Patientinnen und Patienten einerseits die Nebenwirkungen der CAR-T-Zelltherapie noch weiter minimieren und gleichzeitig das Outcome nochmals verbessern kann. Insofern macht man das eigentlich immer. Das ist Standard. Das machen wir immer.

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

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Herr Kranz hat sicherlich, wenn man das methodisch detailliert betrachtet, recht, dass wir eine direkte Vergleichsmöglichkeit mit PVD und Dara-Pd haben. Aber wenn man in die Historie zurückblickt, haben wir auch keinen Investigators' Choice. Wenn man zum Beispiel die Zulassungsstudie nimmt, die damals zum Approval für Dara-Pd geführt hat, das hat man auch mit Pd verglichen. Auch da war es nicht ein Strauß von damals verfügbaren, zweckmäßigen Vergleichstherapien. Trotzdem hat man gesagt, man hat eine Evidenz, um diese Triplett-Kombinationstherapie dem Pd gegenüberzustellen und offensichtlich mit einem inkrementellen Benefit zu sehen. Es ist durchaus die Frage: Erwartet man eventuell von der zellulären Immuntherapie sehr viel mehr und darf man das tun? Muss man die im ganzen Strauß an Vergleichstherapien gegenüber dokumentiert besser darstellen?

Bezüglich der Bridging-Therapie, Brückentherapie, möchte ich Frau Weisel absolut zustimmen. Das sind alles Patientinnen und Patienten, die sich im Progress befinden. Das heißt, die eine Behandlungsindikation haben. Die effektive Behandlungsmatrix ist das Produkt. Bis das kommt, muss man die Patientinnen und Patienten und die Erkrankung daran hindern, weiter schlechter zu werden und weiter Fahrt aufzunehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Knop. – Herr Kranz, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Kranz: Wunderbar, die Frage ist beantwortet. Ich habe noch zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, wenn ich darf.

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

Herr Dr. Kranz: Mit Ihrer Stellungnahme haben Sie einen indirekten Vergleich vorgelegt. Sie haben dort für die Bewertung der Patientinnen und Patienten mit mehr als drei Vortherapien ergänzend einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator zwischen der Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion vorgelegt. Wenn ich das richtig verstehe, handelt es sich hierbei um denselben Datensatz, den Sie bereits im Orphan-Verfahren 2023 verwendet haben, mit der Änderung, dass Sie in Ihrer Stellungnahme jetzt nur die Patientinnen und Patienten ab vier Vortherapien in den Auswertungen berücksichtigen. Können Sie das so bestätigen?

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

Frau Jakobs (Johnson & Johnson): Wir haben den indirekten Vergleich als ergänzende Analyse eingereicht, die konsistente Effekte zur Studie CARTITUDE-4 zeigt. Der indirekte Vergleich unterscheidet sich insofern vom ersten Cilta-cel-Verfahren, als dass wir die Studienpopulation auf Patienten mit mindestens vier Vortherapien sowie aufgrund der Gegebenheiten des vorliegenden Anwendungsgebiets auf Lenalidomid-refraktäre Patienten zugeschnitten haben. Zusätzlich wurde seitdem die zVT geändert, das wurde selbstverständlich auch im Zuschnitt berücksichtigt, und wir sind auch auf die Kritikpunkte aus dem letzten Verfahren eingegangen. Insgesamt sind die Ergebnisse, wie gesagt, konsistent zu den Ergebnissen der CARTITUDE-4 und bestätigen den deutlichen Überlebensvorteil unter Cilta-cel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Genau. Zu diesem indirekten Vergleich interessiert mich die Informationsbeschaffung. Sie haben in Ihrer Informationsbeschaffung drei weitere relevante Studien identifiziert, zwei auf der Interventions- und eine auf der Vergleichsseite, die Sie aber nicht berücksichtigen, da Sie sagen, das war für die Emulierung der Zielstudie nicht präspezifiziert. Deshalb wird das nicht berücksichtigt. Das heißt, die von Ihnen vorgelegte Analyse beruht auf einem unvollständigen Studienpool, was in so einem Fall nicht sachgerecht ist. Können Sie noch einmal Ihr Vorgehen erläutern und insbesondere darlegen, auf welche Präspezifizierung Sie sich bei diesem Vergleich beziehen? Uns liegt ein Studienprotokoll oder SAP für diesen Vergleich nicht vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Wir haben das als Sensitivitätsanalyse aufgrund des IQWiG-Berichts mit der Beschränkung des Zusatznutzens ergänzend eingereicht. Insofern ist das nicht anstelle der RCT gedacht; denn wir haben eine RCT. Aus unserer Sicht kann damit der Zusatznutzen für das ganze Anwendungsgebiet abgeleitet werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sindern. – Herr Kranz, das nehmen wir zur Kenntnis.

Herr Dr. Kranz: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert, dann Frau Holtkamp.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe noch zwei Fragen, die auf Herrn Kranz' erste Frage und die darauf folgenden Antworten eingehen. Die erste Frage, das ist auch von der Kritik. Es sind zwei Optionen aus einer langen Einreihung von Möglichkeiten im Vergleichsarm ausgesucht. Ich habe mitgenommen, dass die ausgesucht wurden, weil Sie bei einigen in Ihren Zulassungsstudien Lenalidomid-refraktäre Patienten zu einem sehr hohen Anteil berücksichtigt haben und es hier eigentlich keine Komorbiditäten gibt.

Wir haben damals, als wir die zVT festgelegt haben, dieses nicht so berücksichtigt. Das ist jetzt ein neues Vorgehen der DGHO in ihrer Leitlinie. Wir haben uns an der S3-Leitlinie orientiert, wo das noch nicht so durchdekliniert worden ist. Wenn ich mir die Leitlinie der DGHO ansehe, dann kämen noch einige andere Optionen infrage, die wir auch in unserer Auflistung haben. Ich möchte nicht über Zweifach- und Monotherapien sprechen. Ich glaube, das ist uninteressant. Die Antikörper haben wir noch nicht mit drin. Das sind Isatuximab plus PomDex

und Elotuzumab plus PomDex, wobei das läuft bei Ihnen nicht unter Lenalidomid-refraktär, was ich, ehrlich gesagt, nicht verstehe. Es wären aber auch noch Optionen mit Daratumumab, Carfilzomib plus Dexamethason. Vielleicht können Sie noch etwas dazu sagen, warum es für die hier keine Notwendigkeit gegeben hat? – Das ist die Frage Nummer eins.

Zu der zweiten würde ich gerne noch etwas zusammensetzen. Es ist eine Kritik gewesen, dass die Brückentherapie laut Fachinfo nicht für alle indiziert ist. In dieser Studie ist das bei jedem Patienten so gelaufen. Dazu kommen noch einige andere Aspekte. Frau Witt hat vorhin diese Übersterblichkeit zunächst im Interventionsarm mit den sich überkreuzenden Kaplan-Meier-Kurven angesprochen. Herr Einsele hat vorhin gesagt, man macht eigentlich überall, das haben die anderen auch bestätigt, inzwischen eine Brückentherapie. Man würde sie jetzt sogar wegen dieser Übersterblichkeit höher dosieren. Vielleicht können Sie das doch noch einmal zusammenführen. Ich glaube, dann ist das Thema Brückentherapie ganz ausgeräumt, und am Ende bleibt noch die Auswahl der zVT.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Scheid hat sich gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Kurz zur Brückentherapie: Das ist ein wichtiger Punkt. Die Fachinformation bildet ein Wissen ab, das vor drei oder vier Jahren aktuell war. Wir haben inzwischen sehr viel Routine, weil wir seit Anfang 2023 Cilta-cel routiniert anwenden und dazu viel gelernt haben. Deshalb hat sich das Bild seit der Zeit gewandelt, als die Fachinfo erstellt worden ist. Deshalb würde ich die Fachinfo nicht mehr als Grundlage meiner Therapieentscheidung gelten lassen, sondern letztendlich unsere Erfahrung, dass die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cilta-cel besser ist, wenn der Patient eine gut konturierte Myelom-Erkrankung hat. Deshalb fühle ich mein Handeln nicht im Widerspruch zur Fachinformation, sondern über die Fachinformation hinausgehend unter dem Bild der neuen Datenlage und der persönlichen Erfahrungen in den Zentren, die wir regelmäßig abgleichen. Das wäre zur Erklärung, warum wir sagen, wir wollen 100 Prozent Brückentherapie applizieren und sehen das als adäquate Reaktion auf die vorhandene Datenlage, vor allem zur Vermeidung der Übersterblichkeit und der logistischen Schwierigkeiten, die ich eben erläutert habe. Das ist in einem gewissen Gegensatz zur Fachinfo, die dieses Wissen noch nicht abbildet. – Vielen Dank.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Zu der wichtigen Frage der ausgewählten Therapien: Isatuximab, Pomalidomid, Dexamethason ist erst nach zwei Vortherapien zugelassen. Somit wäre es für einen großen Anteil der Patientinnen und Patienten nicht möglich gewesen, das im Standardarm innerhalb der Zulassung zu bekommen, weil ab dem ersten Rezidiv eingeschlossen wurde. Außerdem würde man sagen, Isatuximab, PomDex ist im Vergleich zu DaraPomDex im Grunde von der Wirksamkeit her absolut vergleichbar.

Bei Elotuzumab, Pomalidomid, Dexamethason haben wir das gleiche Problem. Auch da ist die Zulassung nicht im ersten Rezidiv da und wird sicherlich in der Realität auch eher in den späteren Linien eingesetzt. Das wäre nicht aus der Standardversorgung ausgewiesen, das, was man jetzt in diesen frühen Rezidiven einsetzt.

Dann kommen wir wieder zu dem Punkt, der Carfilzomib-basierten Triplets. Die werden tatsächlich ab dem ersten Rezidiv eingesetzt. Nachteil hier wäre gewesen, wenn man die hineinnimmt, dass man die Einschlusskriterien hinsichtlich kardialer Komorbiditäten hätte wahrscheinlich enger ziehen müssen und dass die Patientinnen und Patienten in den Carfilzomib-basierten Triplett-Studien eher zu dem geringeren Prozentsatz Lenalidomid-refraktär waren. Dann hätten wir lange über die Subgruppe diskutieren können. Insofern bleibe ich dabei, die Standardtherapie ist im Standardarm wohl gewählt. Dass wir deutschen Zentren, die an CARTITUDE-4 teilgenommen haben, uns sofort zu der Studie committed haben, zeigt, glaube ich, dass wir uns sehr bewusst waren, wenn ein Patient in den

Standardarm randomisiert wird, ist er absolut angemessen in der deutschen Therapielandschaft behandelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Frau Wenzel-Seifert, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp und Frau Pitura, danach werde ich langsam zum Ende kommen. Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch zwei Fragen. Ich hoffe, das geht jetzt noch zeitlich.

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

Frau Dr. Holtkamp: Einmal anknüpfend an diese Diskussion zur zVT, ergänzend zu dem, was Herr Kranz gesagt und Frau Wenzel-Seifert gefragt hat: Der Punkt ist, in der zVT ist sehr viel mehr drin als diese beiden Kombinationen, die zur Auswahl standen. Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben – das richtet sich an die DGHO –, dass die zVT weitgehend dem derzeitigen Standard oder Stand in der Versorgung entspricht. Sie sind kurz auf die Stammzelltransplantation eingegangen, aber es ist in der zVT noch viel mehr – nicht nur diese gerade diskutierten Dreifachkombinationen, sondern auch Monotherapien, wie Daratumumab Mono, Cyclophosphamid Mono oder Melphalan Mono oder auch Zweifachkombinationen mit Bortezomib und Dexamethason oder Panobinostat. Dazu interessiert mich Ihre Einschätzung. Das ist für mich ein Widerspruch. Einerseits ist es der Stand der Versorgung, auf der anderen Seite ist die Frage: Ist das hier wirklich so? Das wäre die erste Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte von der DGHO antworten? – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das allgemein beantworten, Frau Holtkamp. Die Auflistung der zVT mit allem, was aufgrund der Fachinformation möglich ist, entspricht nicht automatisch dem, was wir tun. Das klingt jetzt aufsässig, aber so ist die Realität. Es kann einzelne Patienten geben, die Daratumumab Mono bekommen, aber das ist nicht der Standard, den wir empfehlen, mit dem Anspruch, den wir haben, im Rahmen dessen, was wir hier mit CAR-T-Zellen diskutieren. Das heißt, der Punkt ist von unserer Seite aus, dass wir uns schon auf die von mir zitierten Konsensusprozesse berufen. Das heißt, Patienten, die für diese Therapie geei... (akustisch unverständlich) im Therapieanspruch zumindest Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und optimal auch Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, würden durch die von Ihnen jetzt zitierten Präparate wie Daratumumab Mono oder Dexamethason Mono nicht erreicht werden. Deshalb die Einschränkung. Ich hoffe, dass ich die Frage ausreichend beantwortet habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Goldschmidt, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kein Ton, Herr Goldschmidt. Probieren Sie es noch einmal. – Nein, es kommt ganz komisches Gequieke hier an. Sie sind nicht zu verstehen. Es funktioniert nicht, Herr Goldschmidt. – Ich frage jetzt Frau Holtkamp: War die Frage damit beantwortet, was Herr Wörmann gesagt hat?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben noch weitere Fragen.

Frau Dr. Holtkamp: Lässt sich irgendwie ansatzweise oder versuchsweise ein Anteil bestimmen, wie viele Patienten diese beiden Kombinationen DPd und PVD bekommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Goldschmidt, wir hören Sie immer noch nur ganz verzerrt. Vielleicht können Sie etwas im Chat schreiben, wenn Sie dazu etwas sagen möchten. Das wäre eine Idee zu dem Anteil. Wir warten eine Sekunde. – Herr Wörmann, Sie haben sich zur Überbrückung gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die anderen dürfen widersprechen. Ich glaube, der kritische Punkt ist hier, Frau Holtkamp, wir können nicht die Zahlen von 2025 nehmen, weil wir heute schon CAR-T-Zellen einsetzen. Wir setzen schon die bispezifischen Antikörper ein. Wir differenzieren sehr genau, was die Patienten an Vortherapie gehabt haben, wie wir es im Algorithmus aufgeführt haben. Das heißt, die Frage müsste sein: Was war 2020 oder zu dem Zeitpunkt die Zahl der Patienten, die mit Pomalidomid behandelt wurden? Wir haben auch hier mit Ihnen im Gemeinsamen Bundesausschuss diskutiert, dass das zum damaligen Zeitpunkt bei den rezidiert refraktären Patienten eine deutliche Verbesserung der Therapie war. Genauer, glaube ich, können wir das heute nicht mehr machen, weil wir ein Stück weiter sind. Deshalb kommt die Diskrepanz zwischen dem, was damals in der Therapie als Vergleichsarm akzeptiert war, und dem, was wir heute als G-BA in den Vergleichstopf hineingeben müssen. Das ist beim Myelom nicht mehr dasselbe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Weisel schreibt im Chat, sie stimmt dem Bridging Statement voll zu. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank. – Meine zweite Frage geht in den Bereich Nebenwirkungen. Das wollte ich noch ansprechen. Herr Einsele, Sie sagten, dass es bei den CAR-T-Zellen einen deutlichen Lerneffekt gab. Gelernt hat man aber auch, dass wohl offenbar die Hypogammaglobulinämie ein doch größeres Problem in der Langzeit ist. Dazu würde mich Ihre Einschätzung interessieren und auch zu den Sekundärmalignomen, insbesondere den T-Zell-Lymphomen, die eventuell auftreten können. Gibt es irgendwelche Besonderheiten im Zusammenhang mit dem hier vorliegenden Produkt zu erwähnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Einsele, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Vielen Dank für die Frage. Bezüglich der Bridging-Therapie sind wir wesentlich besser geworden. Die deutlich erfolgreichere Bridging-Therapie hat dazu geführt, dass die unmittelbaren Nebenwirkungen, also Cytokine-release syndrome, Neurotoxizität wesentlich seltener geworden sind. Ich kann nur sagen, als wir angefangen haben, CAR-T-Zellen zu geben, war fast jeder Patient auf der Intensivstation. Wir machen im Augenblick fast 100 CAR-T-Zelltherapien pro Jahr. Letztes Jahr hatten wir keinen einzigen Patienten mehr auf der Intensivstation. Das ist deutlich besser geworden. Wir haben wirklich gelernt, mit den CAR-T-Zellen umzugehen.

Ein ganz wichtiger Punkt ist sicher die Brückentherapie, die angesprochen worden ist. Wenn man Patienten in einer guten Remission in die CAR-T-Zelltherapie führt, sind die unmittelbaren Nebenwirkungen deutlich geringer geworden. Viele Patienten fühlen sich geradezu gelangweilt, wenn man sie auf Station hat. Nicht umsonst hat Herr Scheid angesprochen, dass man CAR-T-Zellen zum Teil schon ambulant einsetzen kann, was dafür spricht, wie gering die unmittelbaren Nebenwirkungen sind.

Sie haben die Langzeitnebenwirkungen angesprochen. Das eine ist: Durch die Depletion von normalen B- und vor allem Plasmazellen kommt es zu einem Mangel an Immunglobulin. Das bedeutet eine gewisse Infektanfälligkeit. Man muss die Patienten daher für eine gewisse Zeit – die internationalen Empfehlungen sind für etwa sechs Monate – monatlich mit Immunglobulin-Präparaten versorgen. Damit kann man die Infektionsrate deutlich geringer halten.

Sie haben auch die Fälle an sogenannten T-Zell-Lymphomen angesprochen. Die entstehen dadurch, dass das CAR-T-Zellprodukt in das Genom der T-Zellen integriert wird. Dadurch entsteht zum Teil ein gewisser Wachstumsvorteil für diese T-Zellen, die dann auch maligne

transformieren können. Aber wenn man sich die Gesamtsituation anschaut, sind insgesamt weltweit im Augenblick etwa 40.000 Patienten mit CAR-T-Zellen behandelt worden. Wir haben 22 Fälle von T-Zell-Lymphomen, die möglicherweise – das ist nicht ganz klar – durch die Integration der CAR-Nukleinsäure in das Genom der T-Zellen ausgelöst worden sind. Da ist es ein sehr geringes Risiko. Von daher würde ich sagen, das muss sicher beobachtet werden. Dieses Risiko wird grundsätzlich mit den Patienten besprochen. Das ist aber – ich glaube, 22 von 40.000, und nicht alle von denen sind tatsächlich durch die CAR-Integration ausgelöst – ein doch sehr übersichtliches Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Einsele. – Herr Professor Knop.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Dem würde ich zustimmen. Es gibt eine neue Publikation, in der man bei 180 Patientinnen und Patienten molekular nachgeschaut hat, ob das passiert ist und man die T-Zellen von der entsprechenden Vektorintegration freisprechen konnte. Die Rate dieser Arbeit wird auf 2,3 Prozent geschätzt. Wenn man Langzeitkomplikationen von viel konventionelleren Therapien anschaut, ist es, glaube ich, eine hervorragende Dokumentation der großen Sicherheit für die behandelten Patientinnen und Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich weise darauf hin: Wir haben jetzt im Chat die Einschätzung von Herrn Goldschmidt, der vom Ton her nicht zu verstehen war. Er schreibt: Es ist eine Reihe von Vergleichstherapien, die fast nicht mehr genutzt werden. Das hatten wir gesagt unter Berücksichtigung der besprochenen Patientenkohorte, Zustimmung zur Bridging-Therapie, also zu dem, was von Herrn Wörmann und Frau Weisel zu dem gesagt worden ist, was heute der Versorgungsstandard ist. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, eine Nachfrage. Das war allgemein bezogen auf die CAR-T-Zellen, dass es anscheinend ein nicht sehr großes Problem mit den T-Zell-Lymphomen ist. Gibt es Unterschiede zwischen den einzelnen Produkten, konkret hier auch zu Cilta-cel? Oder kann man das so nicht bestimmen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich beantworte das aus einer anderen Gruppe. Wir machen gerade eine eigene Leitlinie zu Nebenwirkungen von CAR-T-Zellen, weil das Management so kritisch ist, gerade wenn es immer mehr in die Versorgung hineingeht, dass es absolute Regeln dafür geben muss. Dafür sind die Münchner, vor allem die Arbeitsgruppe von Frau Subklewe verantwortlich. Wir haben intensiv diskutiert, was gerade auch von Herrn Knop und den anderen beschrieben wurde, nämlich welche molekularen Daten es gibt. Die Antwort auf Ihre Frage wäre: Es könnte sein. Wir haben zu wenig Zahlen von sekundären Lymphomen, um sagen zu können, ob es einen Unterschied zwischen verschiedenen Produkten gibt. Deshalb, glaube ich, sagen wir im Moment, es muss eine lebenslange Überwachung geben. Aber wir wissen das nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Hilgert vom pU, danach Herr Einsele. Wir müssen langsam etwas Gas geben. Ich will nicht drängen. Frau Hilgert.

Frau Dr. Hilgard (Johnson & Johnson): Ich wollte noch einmal auf Sie Bezug nehmen. Sie haben explizit für Cilta-cel nachgefragt. In der CARTITUDE-4-Studie wurde bei zwei Patienten ein CAR-positives T-Zell-Lymphom diagnostiziert. Beide Patienten hatten in der Vortherapie sowohl Lenalidomid als auch Melphalan und Cyclophosphamid, die ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von sekundärprimären Malignomen assoziiert sind. Grundsätzlich werden alle Patienten, und darauf hat Herr Professor Wörmann hingewiesen, mit dem Verdacht auf ein T-Zell-Lymphom ausführlich untersucht und zusätzlich alle Patienten nach einer CAR-T-Zelltherapie 15 Jahre nachbeobachtet. Ich glaube, das muss man hier auch tun, um diesem Risiko und der Untersuchung weiter gerecht zu werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Einsele.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Noch einmal zu der Frage, welche CAR-T-Zell-Produkte mit T-Zell-Lymphom assoziiert sind: Das sind praktisch alle, es ist für alle entsprechend beschrieben worden. Aber noch einmal: Es sind 22 Fälle bei etwa 40.000 behandelten Patienten. Ich denke, das ist wirklich übersichtlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, Nachfrage?

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Pitura, Stellenwert Stammzelltransplantation, und Frau Wenzel-Seifert mit der letzten Frage. Danach nehme ich keine Fragen mehr an.

Frau Pitura: Sie haben das zu Beginn angesprochen. Ich wollte nachfragen, wie Sie den Stellenwert der Stammzelltransplantation bei diesen Patienten sehen – mindestens eine Vortherapie erhalten, Immunmodulator, PI-vorbehandelt und Len-refraktär. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer möchte antworten? – Herr Wörmann und Frau Weisel.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben bei der allogenen Stammzelltransplantation im letzten Jahr entschieden, dass wir das, nachdem Sie die Erprobungsrichtlinie gestoppt haben, nicht mehr in diese Phase der Therapie hineinbringen. Das schließt nicht aus, dass einzelne Patienten damit behandelt werden, aber das sind Einzelfallentscheidungen. Das war die Entscheidung für die allogene Stammzelltransplantation. Das haben wir in relativ enger Kommunikation mit Ihnen umgesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, wobei ich darauf hinweise, das war der Unterschuss Methodenbewertung, der die Studie – –

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): G-BA ist G-BA für uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, ich nehme nur den Unterschuss Arzneimittel in Schutz. Ich habe den Brief geschrieben, weil ich auch in der Methodenbewertung bin. – Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Kurz zur autologen Stammzelltransplantation: Ich weiß nicht, ob Sie die auch meinten. – Ja, genau, das schreiben Sie gerade im Chat. – Wir haben dazu in der derzeitigen Zeit der Triplett-Therapien beim Myelom keine Evidenz über den Vorteil einer erneuten autologen Blutsstammzelltransplantation im Rezidiv. Deshalb könnte es hier nur eine Einzelfallentscheidung sein. Auch die internationalen Leitlinien haben hier keine klare Empfehlung mehr vorgesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Frage beantwortet, Frau Pitura?

Frau Pitura: Ja, vielen Dank. Meine Frage bezog sich sowohl auf die allogene als auch auf die autologe SZT. Aber Sie haben dazu ausgeführt. Danke schön.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Zur Rückversicherung: ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man versteht Sie nicht, Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Dann muss ich in die Richtung sprechen. – Noch einmal zur Rückversicherung zu dem Therapieschema: Wir haben darüber gesprochen, dass Monotherapien und Zweifachtherapien in der Studie nicht mehr berücksichtigt wurden, ... (akustisch unverständlich) sind aber in unserer zVT. Die sind natürlich deshalb darin, weil die CAR-T-Zellen laut Zulassung erst ab dem ersten Rezidiv eingesetzt werden dürfen, aber letztendlich auch später. Wenn man sich hier den Algorithmus in der Leitlinie anschaut, sieht es aber so aus, als würden Sie es eher bei früheren Rezidiven sehen, also beim ersten Rezidiv, aber dann später nicht mehr. Vielleicht können Sie das noch einmal kommentieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Professor Knop.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Das ist eine sehr gute und berechtigte Frage. Jede Studie produziert die Daten der Patientinnen und Patienten, die man hineingesteckt hat. Es war von vornherein klar, dass das ECOG-0- und -1-Probandinnen und -Probanden sein würden. Da manifestiert sich, dass das medizinisch fitte Menschen sind, denen man glaubte. Der Wissenszuwachs und das bessere Handling sind mehrfach zur Sprache gekommen, dass das Menschen waren, bei denen man damals dachte, man könne sie dem Risiko mit Zytokin-Release usw. sehr gut aussetzen. Dementsprechend sind das sicherlich Ergebnisse, die so entstanden sind, weil man geglaubt hat, dass das Menschen sind, bei denen man diesen Hebel gut brauchen und gut einsetzen kann. Entsprechend sind die Einfachtherapien usw. häufig Menschen vorbehalten, die biologisch komorbide sind, die älter sind und bei denen man sagt, es ist einfach das Risiko, dass bei so einer intensiven Therapie prozedural etwas passiert, ausgeschlossen worden. Das manifestiert sich auch bei den schon zitierten autologen und allogenen Stammzelltransplantationen, bei denen man in verschiedenen Settings, Alterslimits etc. pp. diskutiert hat.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Speziell die Daten zu CARTITUDE-4 motivieren eigentlich zum frühen Einsatz. Wenn sich das so bestätigt, wie es im Moment ist, und es sieht inzwischen mit den Daten stabil aus, dann haben wir eine Gruppe von Patienten, die zu dem Zeitpunkt, zu dem sie so qualifiziert für diese Studie, für diese Therapie war, eine Gruppe, die langfristig nicht zu rezidivieren scheint und keine weitere Therapie braucht. Dann macht es wenig Sinn, diese Patienten mit anderen Therapien weiter einzuschränken, auch im Allgemeinbefinden und zu warten, bis sie mit solchen aggressiven Therapien, auch durch fortgeschrittene Krankheit nicht mehr behandelbar sind, sondern gerade die jetzigen Daten motivieren uns eher dazu, den Algorithmus, den wir entworfen hatten, zu unterstreichen. Wenn, dann frühzeitig in gutem Allgemeinzustand und mit der Chance, sie wirklich langfristig therapiefrei zu halten. Klugerweise hat heute keiner das Wort „Heilung“ in den Mund genommen, wir wissen aber, dass ein Teil dieser Patienten auch über lange Zeit MRD-frei ist.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ja, absolute Zustimmung. Aber wir müssen berücksichtigen, dass manche Patientinnen und Patienten durchaus zu uns in höhergradigen Rezidiven kommen, die diese Entwicklung nicht so früh mitnehmen durften, weil es sie noch gar nicht gab. Man möchte nie einem Patienten sagen, er darf das nicht bekommen, weil er schon früher am Myelom erkrankt ist oder einen anderen Weg hatte. Solche hocheffektiven Therapien müssen, wenn die Evidenz da ist, und die ist auch in späteren Rezidiven da, auch noch Patientinnen und Patienten in späteren Rezidiven zur Verfügung stehen. Auch möchte ich natürlich uneingeschränkt das von Herrn Wörmann Gesagte unterstützen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Einsele, bitte.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Es ist so, dass aus verschiedenen Gründen der Einsatz von CAR-T-Zellen eher in die früheren Linien gehen sollte, um langfristige Krankheitskontrolle zu erreichen. Aber es gibt ein aktuelles Follow-up der CARTITUDE-1-Studie. Das sind Patienten, die im Durchschnitt sechs Linien Vortherapie erhalten haben. Die aktuellen Analysen zeigen, dass 35 Prozent der Patienten, die dieses CAR-T-Zellprodukt nach sechs Linien Vortherapie bekommen haben, nach fünf Jahren noch krankheitsfrei sind. Das heißt, auch diese Patienten können langfristig von einer Behandlung mit CAR-T-Zellen profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich will für das Protokoll erklären: Herr Goldschmidt hat noch ergänzt: Zur autologen Stammzelltransplantation schreibt er Zustimmung, Auto-TPX nicht mehr im Rezidiv. Die ReLapse-Studie ist im Druck, ABSTRACT auf dem ASH 2023 als Vortrag präsentiert. Das bezog sich auf die Frage von Frau Pitura. – Jetzt

habe ich keine Fragen mehr und gebe Ihnen die Möglichkeit, ich vermute, Sie machen das wieder, Herr Sindern, die letzte anderthalb Stunden zusammenzufassen. – Wenn Sie das in neun Minuten schaffen könnten, dann können wir unter Auslassung der Mittagspause sofort mit der nächsten Anhörung fortfahren.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Ich glaube, das bekomme ich hin. – Vielen Dank. Ich glaube, das Hauptthema heute war die Frage der zVT. Das hat zwei Aspekte: Aufgrund der Prüfarztentscheidung und der Prüfarztverantwortung, glaube ich, kann man sagen, dass sichergestellt ist, dass die Patienten in der Studie mit DPd und PVd nicht nur adäquat, sondern auch leitlinienkonform versorgt worden sind. Die Prüfarztentscheidung schließt auch die Berücksichtigung von Komorbiditäten und Vortherapien ein.

Der zweite Aspekt bei der zVT-Frage ist, inwieweit durch DPd und PVd die Versorgungsrealität und die Realität in den Leitlinien abgebildet werden. Wenn man sich die Leitlinie anschaut, wo man dort bei den Lenalidomid-refraktären und den PI-vorbehandelten Patienten vorbeikommt, dann sind DPd und PVd beides Regime der ersten Wahl. Daher kann man sagen, dass mit den beiden Komparatoren nahezu das gesamte Anwendungsgebiet abgedeckt werden kann.

Ein zweites wichtiges Thema heute waren die PROs und die Auswertung dazu. In beiden Studienarmen haben wir über den gesamten Beobachtungszeitraum die gleiche Anzahl an Erhebungen. Aus unserer Sicht besteht keine Benachteiligung im Kontrollarm. Die PRO-Erhebungszeitpunkte in der CARTITUDE-4 bilden alle relevanten Therapieabschnitte im Cilta-cel-Arm ab. Wir haben Erhebungen jeweils unmittelbar vor Apherese, Bridging und Konditionierung, und kurz darauf erfolgt die Cilta-cel-Infusion.

Die Unterschiede, die durch die unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte bezogen auf den Studientag kommen, haben wir mit der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt. Ich sage einmal nicht geheilt, aber berücksichtigt. Wenn man die Sensitivitätsanalyse mit der Auswertung im Dossier vergleicht, kommt man zu denselben Ergebnissen. Deshalb sagen wir, dass die Auswertungen so, wie sie im Dossier vorgelegt worden sind, geeignet sind, um einen Zusatznutzen in den PRO ableiten zu können.

Der Zusatznutzen von Cilta-cel im Anwendungsgebiet ist aus unserer Sicht beträchtlich, und ich glaube, das ist auch in der Anhörung in allen drei Nutzenkategorien deutlich geworden. Die Studie zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil mit einem Hazard Ratio von 0,55. Erstmals wurde gegen Dreifachkombination und erstmals gegen Lenalidomid-refraktäre Patienten ein Überlebensvorteil gezeigt. In den PROs wird die erstmalige bestätigte Verschlechterung in den meisten Symptomskalen und nahezu allen Funktionsskalen signifikant verzögert. Daher besteht insgesamt aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sindern, für diese Zusammenfassung. Wir werden das selbstverständlich reflektieren, was hier besprochen worden ist. Zu verabschieden brauche ich mich nur von wenigen, nämlich von Ihren drei Kollegen und Kolleginnen, Herr Sindern, Sie tauschen Ihre Truppe aus. Sie bleiben da. Von den Experten haben wir, glaube ich, alle in der nächsten Anhörung. Ich bedanke mich herzlich und bis gleich.

Schluss der Anhörung: 12:56 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-322-z Ciltacabtagen autoleucel

Stand: Januar 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Ciltacabtagen Autoleucel [zur Behandlung des refraktären und rezidierten Multiplen Myeloms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	- Autologe Stammzelltransplantation - Allogene Stammzelltransplantation¹
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<u>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</u> - Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016 - Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und 5. Dezember 2019 - Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und 16. Dezember 2021 - Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und 15. Juli 2021 - Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018, 3. Februar 2022 und 15. September 2022 - Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2022 - Isatuximab – Beschluss vom 4. November 2021 - Idecabtagen vicleucel – Beschluss vom 16. Juni 2022 und 19. September 2024 - Melphalanflufenamid – Beschluss vom 16. März 2023 - Selinexor – Beschluss vom 16. März 2023 - Ciltacabtagen Autoleucel – Beschluss vom 17. August 2023 - Belantamab Mafodotin – Beschluss vom 5. Oktober 2023 - Teclistamab – Beschluss vom 15. Februar 2024 - Talquetamab – Beschluss vom 7. März 2024

¹ Bezüglich der Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation gelten die Anforderungen der „Richtlinie des G-BA zur Erprobung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie“, des „Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom (QS-B SZT MM) bzw. des § 137c SGB V.

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Ciltacabtagen Autoleucel [zur Behandlung des refraktären und rezidierten Multiplen Myeloms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

	- Elranatamab – Beschluss vom 4. Juli 2024
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ciltacabtagen autoleucel L01XL05 Carvykti	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind
Chemotherapien	
Carmustin L01AD01 Carmubris	Carmubris ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt: - Multiples Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac	Fortgeschrittenes multiples Myelom
Doxorubicin (pegyliert liposomal) L01DB01 Caelyx	In Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des progressiven multiplen Myeloms bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.
Melphalan L01AA03 Alkeran	Multiples Myelom
Melphalan flufenamid L01AA10 Pepaxti	Pepaxti ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom angezeigt, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen.
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-Teva	Vincristin-Teva 1mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - multiplem Myelom
Weitere antineoplastische Arzneimittel	
Bortezomib L01XG01 Velcade	Bortezomib als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Carfilzomib L01XG02 Kyprolis	Kyprolis ist in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, mit Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason alleine zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1)
Daratumumab L01FC01 Darzalex	Daratumumab ist indiziert: - in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. - Als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten - in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben
Elotuzumab L01FX08 Empliciti	Emplicit ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben Empliciti ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben
Elranatamab N.N. Elrexfio	ELREXFIO wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei 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.
Isatuximab L01FC02 Sarclisa	- in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasominhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. - In Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ixazomib L01XG03 Ninlaro	NINLARO ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
Lenalidomid L04AX04 Revlimid	Revlimid in Kombination mit Dexamethason ist indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
Panobinostat L01XH03 Farydak	Farydak ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.
Pomalidomid L04AX06 Imnovid	- Imnovid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben. - Imnovid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.
Selinexor L01XX66 Nexpovio	Nexpovio ist: - in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. - in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist
Teclistamab L01FX24 Tecvayli	Tecvayli ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens drei vorherige Therapien erhalten haben, einschließlich eines Immunmodulators, Proteasom-Inhibitors und Anti-CD38 Antikörpers, und unter der letzte Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.
Talquetamab L01FX29 Talvey	Talvey wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Glucocorticoide

Dexamethason H02AB02 Dexa-CT	Palliativtherapie maligner Tumoren
Prednisolon H02AB06 Decortin H	<u>Hämatologie / Onkologie:</u> - Akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom - Palliativtherapie maligner Erkrankungen
Prednison H02AB07 Decortin	<u>Hämatologie / Onkologie:</u> - Akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom Palliativtherapie maligner Erkrankungen
CAR-T-Zelltherapien	
Idecabtagen vicleucel L01XL07 Abecma ²	Abecma ist indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

² Derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-173 (Ciltacabtagene Autoleucel)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 6. August 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse	6
3.1 Cochrane Reviews	6
3.2 Systematische Reviews	6
3.3 Leitlinien	19
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	44
Referenzen	47

Abkürzungsverzeichnis

AHS	Alberta Health Service
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CAR	Chimeric antigen receptor
CCO	Cancer Care Ontario
CR	Complete remission
CR	Complete response
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECRI	Emergency Care Research Institute
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HCT	Hematopoietic cell transplantation
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
IgG	Immunglobulin G
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MM	Multiples Myelom/Multiple myeloma
MR	Minor response
MRD	Minimal residual disease
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NMA	Netzwerk Metaanalyse
NVL	Nationale Versorgungsleitlinien
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PD	Progressive disease
PFS	Progression-free survival
PI	Protease Inhibitors
PR	Partial response
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
RRMM	Relapsed/refractory multiple myeloma
s.c.	Subkutan
sCR/CR	Stringent complete response
SCT	Stem Cell Transplantation
SD	Stable disease
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	Systematische Reviews/Systematic Reviews
TRAE	Treatment-related Adverse Events
TRIP	Turn Research into Practice Database
VGPR	Very Good Partial Response
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Multipl. Myelom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 05.10.2023 durchgeführt, die folgende am 01.07.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 794 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 9 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten CR identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Aquino de Moraes FC et al., 2024 [5].

Efficacy and Safety of Anti-CD38 Monoclonal Antibodies in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

Fragestellung

How effective is the addition of anti-CD38 monoclonal antibody to dexamethasone and immunomodulatory agent/proteasome inhibitor therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory MM?

Methodik

Population:

- adult patients (≥ 18 years) with documented relapsed or refractory MM
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score of 0, 1, or 2

Intervention/Komparator:

- treatment regimens with dexamethasone and immunomodulatory agent/proteasome inhibitor for intervention and **control groups**
- and an anti-CD38 humanized IgG1- κ monoclonal antibody for the **intervention group** only

Endpunkte:

- The outcomes of interest were **PFS; OS;**
- patients with any grade and, in another analysis, grade ≥ 3 of (3) anemia; (4) febrile neutropenia; (5) lymphopenia; (6) neutropenia; (7) thrombocytopenia; (8) arthralgia; (9) asthenia; (10) back pain; (11) bronchitis; (12) constipation; (13) cough; (14) diarrhea; (15) dyspnea; (16) fatigue; (17) hypertension; (18) insomnia; (19) nausea; (20) peripheral edema; (21) pneumonia; (22) pyrexia; and (23) upper respiratory tract infection.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane Library were searched on 29 January 2024.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB-2) Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

N=6 RCTs (n=2191 Patienten)

Charakteristika der Population/Studien:

A total of 1162 patients with relapsed or refractory MM were randomized to receive anti-CD38 monoclonal antibodies and 1029 patients were assigned to the control group. The majority of patients had an ECOG performance status score of 0 (770 patients) and 811 patients had an ECOG ≥ 1 .

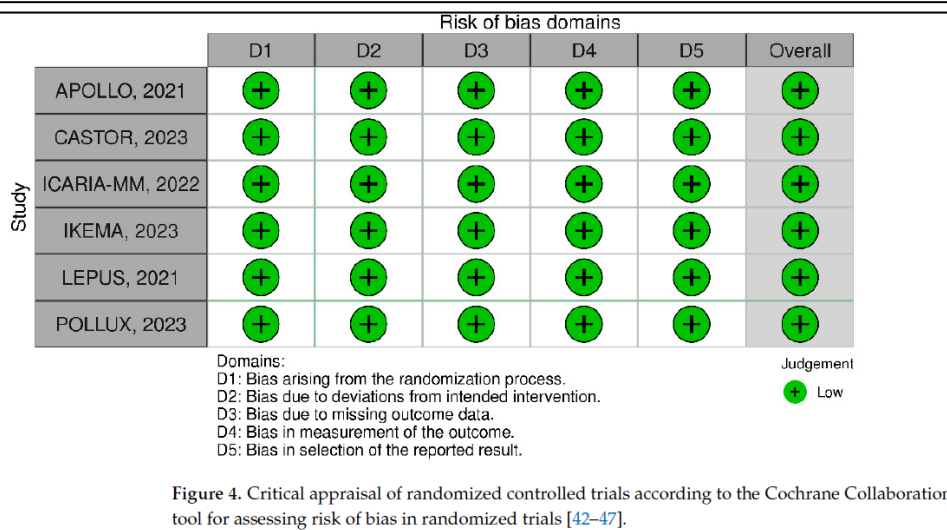
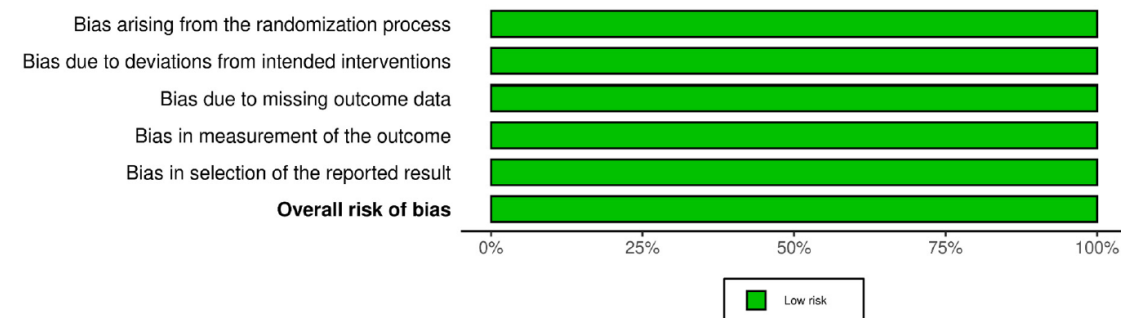
Table 1. Design and characteristics of studies included in the meta-analysis.

Study	Designs	Sample Size	Intervention	Age [†]	Sex Male/Female	Race	ECOG Status, No (%)	Prior Lines of Therapy	International Staging System Disease Stage	Type of Measurable MM IgG/Non-IgG
APOLLO, 2021 [42]	RCT- phase III	IG:151 CG:153	IG: Daratumumab + polamalizomib + dexamethasone CG: Pomalizomib + dexamethasone	IG: 67 (42–86) CG: 68 (35–90)	IG: 79/72 CG: 82/71	IG: White-135 (89%); Non-white-16 (11%) CG: White-137 (90%); Non-white-16 (10%)	IG: 0–91 (60%); ≥1–60 (40%); CG: 0–77 (50%); ≥1–76 (50%)	IG: 1–16 (11%); 2/3–114 (75%); ≥4–21 (14%) CG: 1–18 (12%); 2/3–113 (74%); ≥4–22 (14%)	IG: I-68 (45%); II-50 (33%); III-33 (22%) CG: I-69 (45%); II-51 (33%); III-33 (22%)	IG: IgG-62 (41%); Non-IgG-89 (59%) CG: IgG-63 (41%); Non-IgG-90 (59%)
CASTOR, 2023 [47]	RCT- phase III	IG:251 CG:247	IG: Daratumumab + bortezomib + dexamethasone CG: Bortezomib + dexamethasone	Overall:64 (30–88)	IG:137/114 CG:148/99	IG: White-216 (86%); Non-white-35(14%) CG: White-219 (88%); Non-white-28 (12%)	IG: 0–106 (42%); ≥1–144 (58%); Not reported: 1 CG: 0–116 (47%); ≥1–131 (53%)	IG: 1–122 (48.6%); 2/3–107 (42.6%); ≥4–22 (9.2%) CG: 1–113 (45.7%); 2/3–106 (42.9%); ≥4–28 (11.4%)	IG: I-98 (39%); II-94 (37%); III-59 (24%) CG: I-96 (39%); II-100 (40%); III-42 (21%)	IG: IgG-125 (67%); Non-IgG-61 (33%); Unknown: 65 CG: IgG-138 (70%); Non-IgG-58 (30%); Unknown: 51
ICARIA- MM, 2022 [43]	RCT- phase III	IG:154 CG:153	IG: Isatuximab + pomalizomib + dexamethasone CG: Pomalizomib + dexamethasone	IG:68 CG:66	IG:89/65 CG:70/83	NA	NA	NA	IG: I-64 (42%); II-53 (34%); III-34 (22%); Unknown-3 (2%) CG: I-51 (33%); II-56 (37%); III-26 (14.5%); Unknown-1 (0.6%)	IG: IgG-102 (66%); Non-IgG-52 (34%) CG: IgG-100 (65%); Non-IgG-53 (35%)
IKEMA, 2023 [44]	RCT- phase III	IG:179 CG:123	IG: Isatuximab + carfilzomib + dexamethasone CG: Carfilzomib + dexamethasone	IG:65 (37–86) CG:63 (33–90)	NA	NA	NA	IG: 1–79 (44.1%); 2/3–97 (55.9%); ≥4–0 CG: 1–55 (44.7%); 2/3–66 (55.3%); ≥4–0	IG: I-89 (49.7%); II-63 (35.2%); III-34 (22%); Unknown-3 (2%) CG: I-71 (57.7%); II-31 (25.2%); III-20 (16.3%); Unknown-1 (0.8%)	NA
LEPUS, 2021 [45]	RCT- phase III	IG:141 CG:70	IG: Daratumumab + bortezomib + dexamethasone CG: Bortezomib + dexamethasone	IG:61.0 (28–79) CG:61.0 (43–82)	IG:85/56 CG:42/28	NA	IG: 0–64 (45.4%); ≥1–77 (54.6%); CG: 0–27 (38.6%); ≥1–43 (61.4%);	IG: 1–41 (29.1%); 2/3–70 (49.6%); ≥4–30 (21.3%) CG: 1–19 (27.1%); 2/3–33 (47.1%); ≥4–18 (25.7%)	IG: I-72 (51.1%); II-45 (31.9%); III-24 (17%) CG: I-34 (48.6%); II-22 (31.4%); III-14 (20%)	IG: IgG-52 (36.9%); Non-IgG-89 (63.1%) CG: IgG-28 (40%); Non-IgG-42 (60%)
POLLUX, 2023 [46]	RCT- phase III	IG:286 CG:283	IG: Daratumumab + lenalidomide + dexamethasone CG: lenalidomide + dexamethasone	IG:65.0 (34–89) CG:65.0 (42–87)	IG:173/113 CG:164/119	IG: White-207 (72.4%); Non-white-79 (27.6%) CG: White-186 (65.7%); Non-white-97 (34.3%)	IG: 0–139 (48.6%); ≥1–147 (51.4%); CG: 0–150 (53%); ≥1–133 (47%);	IG: 1–149 (52%); 2/3–123 (43%); ≥4–14 (5%) CG: 1–146 (51%); 2/3–118 (41.7%); ≥4–19 (7.3%)	IG: I-137 (48%); II-93 (32.5%); III-56 (19.5%) CG: I-140 (49.5%); II-86 (30.4%); III-57 (20.1%)	G: IgG-151 (73.6%); Non-IgG-54 (26.4%); Unknown: 81 CG: IgG-158 (74.9%); Non-IgG-53 (25.1%); Unknown: 72

[†] Median (range). CG, control group; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IG, interventional group; MM, multiple myeloma; RCT, randomized controlled trial.

Qualität der Studien:

Supplementary Figure S6 Overall risk of bias [42–47].



Studienergebnisse:

Progression-Free Survival

- PFS was evaluated in six RCTs, comprising a total of 2191 patients. Anti-CD38 monoclonal antibodies significantly improved PFS compared to the control group (HR 0.52, 95% CI 0.43–0.61; $p < 0.001$; $I^2 = 57\%$).

Overall Survival

- OS was evaluated in four RCTs, comprising a total of 1562 patients. Anti-CD38 monoclonal antibodies significantly improved OS compared to the control group (HR 0.72, 95% CI 0.63–0.83; $p < 0.001$; $I^2 = 31\%$).

Adverse Events

Table 2. Adverse events of any grade.

Adverse Events	Events/Total Intervention	Events/Total Control	RR	95% CI	p-Value
Hematological adverse events					
Anemia	543/1144	434/1007	0.99	0.90–1.09	0.83
Febrile neutropenia	49/584	17/580	2.83	1.60–4.87	<0.01
Lymphopenia	155/815	73/736	1.62	0.96–2.74	0.07
Neutropenia	606/1144	376/1007	1.41	1.26–1.58	<0.01
Thrombocytopenia	607/1144	425/1007	1.14	1.02–1.27	0.02
Non-hematological adverse events					
Arthralgia	180/855	101/789	1.69	1.07–2.69	0.03
Asthenia	181/1004	168/939	1.00	0.81–1.24	0.97
Back pain	205/855	135/789	1.38	1.05–1.82	0.02
Bronchitis	187/855	97/789	1.89	1.30–2.75	<0.01
Constipation	199/818	164/735	1.01	0.71–1.43	0.96
Cough	246/843	98/708	2.19	1.77–2.70	<0.01
Diarrhea	458/1144	281/1007	1.41	1.23–1.63	<0.01
Dyspnea	198/855	102/789	1.72	1.38–2.13	<0.01
Fatigue	303/1004	218/939	1.36	0.97–1.91	0.08
Hypertension	124/560	54/427	2.38	0.81–6.99	0.11
Insomnia	198/843	139/708	1.20	0.99–1.45	0.07
Nausea	147/678	94/667	1.55	1.23–1.95	<0.01
Peripheral edema	151/678	88/667	1.70	1.27–2.28	<0.01
Pneumonia	263/1144	175/1007	1.34	1.13–1.59	<0.01
Pyrexia	222/967	122/885	1.63	1.33–1.99	<0.01
Upper respiratory tract infection	423/1144	224/1007	1.64	1.43–1.89	<0.01

Table 3. Adverse events of grade ≥ 3 .

Adverse Events	Events/Total Intervention	Events/Total Control	RR	95% CI	p-Value
Hematological adverse events					
Anemia	205/1144	173/1007	1.00	0.81–1.24	0.99
Febrile neutropenia	49/584	17/580	2.83	1.65–4.87	<0.01
Lymphopenia	121/815	43/736	2.13	1.24–3.64	<0.01
Neutropenia	455/1144	276/1007	1.64	1.33–2.01	<0.01
Thrombocytopenia	330/1144	225/1007	1.25	1.08–1.44	<0.01
Non-hematological adverse events					
Arthralgia	15/855	7/789	1.62	0.65–4.04	0.30
Asthenia	29/1004	23/939	1.08	0.52–2.22	0.84
Back pain	23/855	11/789	1.98	0.97–4.04	0.06
Bronchitis	27/855	14/789	1.78	0.83–3.84	0.14
Constipation	4/818	4/735	0.88	0.10–7.90	0.91
Cough	1/843	2/708	0.52	0.02–14.73	0.70
Diarrhea	63/1144	25/1007	1.95	1.10–3.47	0.02
Dyspnea	42/855	7/789	5.32	2.39–11.84	<0.01
Fatigue	71/1004	46/939	1.86	1.19–2.91	<0.01
Hypertension	75/560	32/427	2.94	0.62–13.96	0.18
Insomnia	20/843	12/708	1.30	0.62–2.71	0.48
Nausea	8/678	2/667	3.31	0.81–13.56	0.10
Peripheral edema	6/678	4/667	1.25	0.36–4.27	0.73
Pneumonia	173/1144	117/1007	1.31	1.06–1.63	0.01
Pyrexia	19/967	12/885	1.47	0.73–2.98	0.28
Upper respiratory tract infection	44/1144	22/1007	1.97	1.02–3.79	0.04

Fazit der Autoren

In this systematic review and meta-analysis involving six RCTs and 2191 patients, we compared dexamethasone and immunomodulatory agent/proteasome inhibitor for both intervention and control groups and an anti-CD38 humanized IgG1- κ monoclonal antibody intervention for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. The main results of the pooled analyses were as follows: (1) PFS was better in patients in the anti-CD38 group; (2) OS showed a significant difference in favor of the anti-CD38 group; and (3) adverse events grade ≥ 3 such as neutropenia, thrombocytopenia, diarrhea, dyspnea, and pneumonia occurred in a significantly higher proportion of patients in the anti-CD38 group compared to the control.

This is the first meta-analysis of randomized clinical trials to evaluate the efficacy and safety of anti-CD38 therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Our results suggest that this therapy represents a potential treatment option, and its application in clinical practice should be encouraged.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Ye L et al [9] basiert auf den gleichen Studien

Huang ZY et al., 2023 [1].

Efficacy and safety of daratumumab in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: A meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

to evaluate the clinical outcomes of daratumumab in patients with RRMM and provide a theoretical foundation for the treatment of these patients.

Methodik

Population:

- RRMM
- Adults

Intervention:

- daratumumab-containing regimens

Komparator:

- non-daratumumab-containing regimens

Endpunkte:

- overall response rate (ORR), complete response (CR) rate, progression-free survival (PFS), or minimal residual disease (MRD) negativity rate

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, Embase, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases up to December 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=5 RCTs(n=2003 patients)

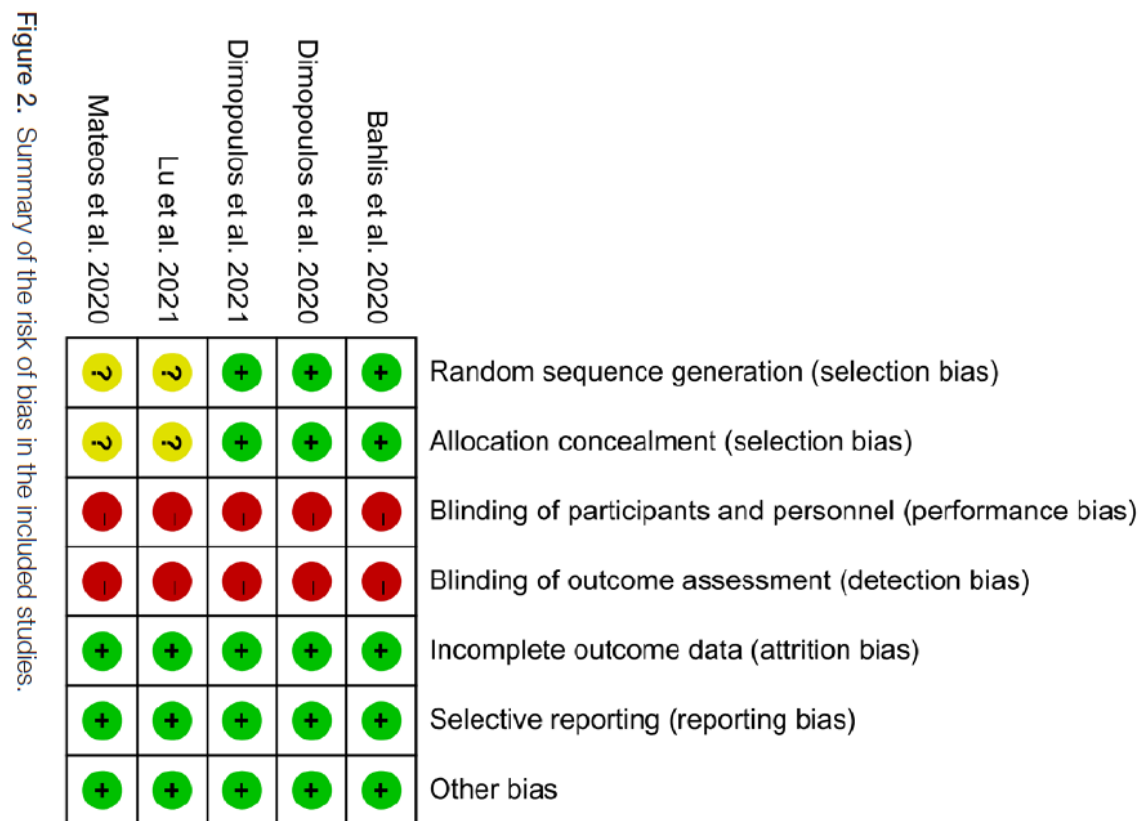
Charakteristika der Population/Studien:

Table 1
Main characteristics of the five selected studies in this meta-analysis.

Study, year	Study design	Registration number	Number of patients	Prior lines of therapy	Regimens	Median age, years	Dose of daratumumab, mg
Bahlis et al 2020	RCT	NCT02076009	286:283	≥1	DRd vs Rd	65	16
Dimopoulos et al 2020	RCT	NCT03158688	312:154	≥1	KdD vs Kd	64/64.5	8/16
Dimopoulos et al 2021	RCT	NCT03180736	151:153	≥1	DPd vs Pd	67/68	16
Lu et al 2021	RCT	NCT03234972	141:70	≥1	DVd vs Vd	61	16
Mateos et al 2020	RCT	NCT02136134	251:247	≥1	DVd vs Vd	64	16

DRd = daratumumab + lenalidomide + dexamethasone, DPd = daratumumab + pomalidomide + dexamethasone, DVd = daratumumab + bortezomib + dexamethasone, Kd = carfilzomib + dexamethasone, KdD = carfilzomib + dexamethasone + daratumumab, Pd = pomalidomide + dexamethasone, RCT = randomized clinical trial, Rd = lenalidomide + dexamethasone, Vd = bortezomib + dexamethasone.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- The results showed that daratumumab-based regimens significantly improved progression-free survival compared to control regimens (hazard ratio = 0.44, 95% CI 0.32–0.60, $P < .00001$).
- Additionally, daratumumab-based regimens significantly improved overall response rate compared to control regimens (RR = 1.25, 95% CI 1.16–1.36, $P < .00001$).
- The rate of minimal residual disease was also significantly higher in the daratumumab-based regimens (RR = 6.10, 95% CI 4.09–9.11, $P < .00001$).
- There was an increased risk of pneumonia, upper respiratory tract infections, and diarrhea in the daratumumab-based regimens.

Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis provides evidence that daratumumab-containing regimens are effective in improving the ORR, CR, and PFS in patients with RRMM. However, the increased risk of adverse events associated with daratumumab therapy should not be overlooked and requires careful consideration and management. Moreover, when choosing treatment regimens for RRMM, the head-to-head results of daratumumab compared to other drugs should be taken into account. Further studies are still needed to determine the optimal use of daratumumab in RRMM treatment and to assess its long-term safety and efficacy.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Kiss, S. et al., 2021 [2].

Yang TL et al., 2023 [8].

Progression-Free Survival Efficacy in Refractory/Relapsed Multiple Myeloma among Elderly Patients: A Systematic Review

Fragestellung

While combination therapies show greater efficacy than traditional methods, limited research has targeted elderly patients who might be less resilient to treatments. Our study aimed to evaluate treatment efficacy for these elderly patients.

Thus, a network meta-analysis (NMA) of RCTs comparing the treatment efficacy for the elderly R/R MM population is necessary and of interest.

Methodik

Population:

- patients diagnosed with R/R MM
- For the purpose of our study, 'elderly' is broadly defined to include patients aged 65 and above. This range encompasses both the conventional definition of 'elderly' and extends to an older subgroup to account for variations in study designs that we came across.

Intervention/Komparator:

- The **experimental arm** of the studies involved patients receiving a nontraditional or new regimen,
- while the **control arm** included patients receiving a standard regimen for R/R MM.

Endpunkte:

- PFS
- OS

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic literature search was from 1 January 2000 to 31 December 2022 (PubMed, Cochrane etc).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

- An NMA was conducted to compare 14 different therapy options for PFS in R/R MM patients [19]. Dexamethasone was used as the reference treatment, and hazard risk (HR) with 95% confidence intervals (CIs) was calculated using the random-effect frequentist NMA following UK NICE guidance
- We assessed the assumption of network transitivity by visually examining tables containing patient characteristics. Incongruencies between direct and indirect effects within a single comparison in the network could result in potential inconsistencies. To identify such inconsistencies, we used a random-effects design-by-treatment interaction model and a node-splitting technique for each comparison

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

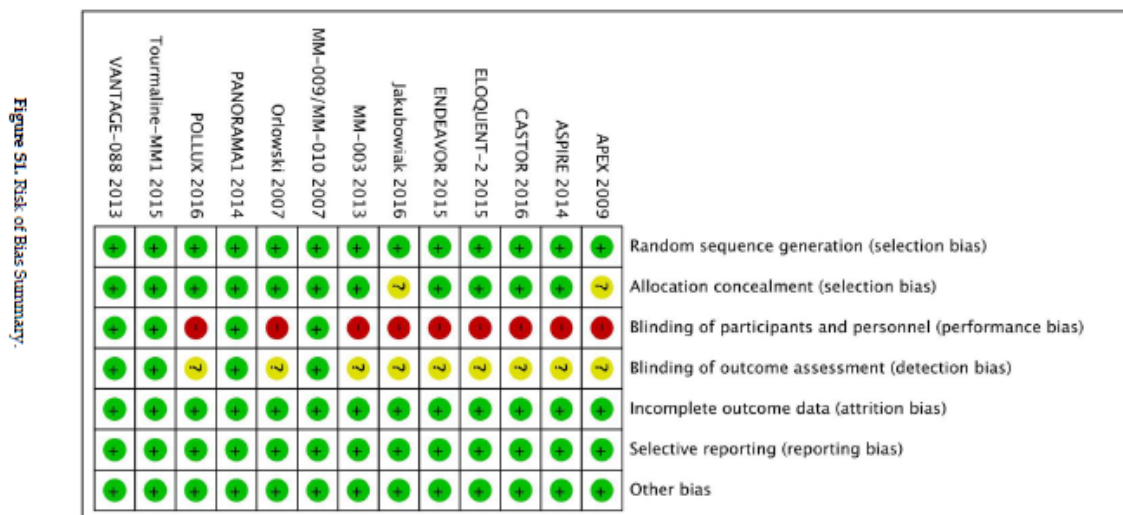
- 13 RCTs (3337 participants).

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Basic characteristics of included randomized trials.

Trial Name/First Author	Number of Patients	Treatment Arm A	Treatment Arm B	Cut-Off Level of Age	Primary Objective
CASTOR (NCT02136134)	241	DaraBorDex	BorDex	65	PFS
ELOQUENT-2 (NCT01239797)	370	EloLenDex	LenDex	65	PFS
MM-003 (NCT01311687)	36	PomDex	Dex	75	PFS
PANORAMA1 (NCT01023308)	323	PanoBorDex	BorDex	65	PFS
POLLUX (NCT02076009)	296	DaraLenDex	LenDex	65	PFS
ENDEAVOR (NCT01568866)	496	CarDex	BorDex	65	PFS
VANTAGE 088 (NCT00773747)	256	VorinoBor	Bor	65	PFS
ASPIRE (NCT01080391)	393	CarLenDex	LenDex	65	PFS
Orlowski (NCT00103506)	250	Bor	PegDoxBor	65	TTP
Jakubowiak (NCT01478048)	85	EloBorDex	BorDex	65	PFS
MM-009 (NCT00056160)	314	Dex	Dex	65	PFS
MM-010 (NCT00424047)	245	Bor	Dex	65	TTP
APEX (NCT00048230)	32	IxaLenDex	LenDex	65	PFS
Tourmaline-MM1 (NCT01564537)	32	IxaLenDex	LenDex	65	PFS

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

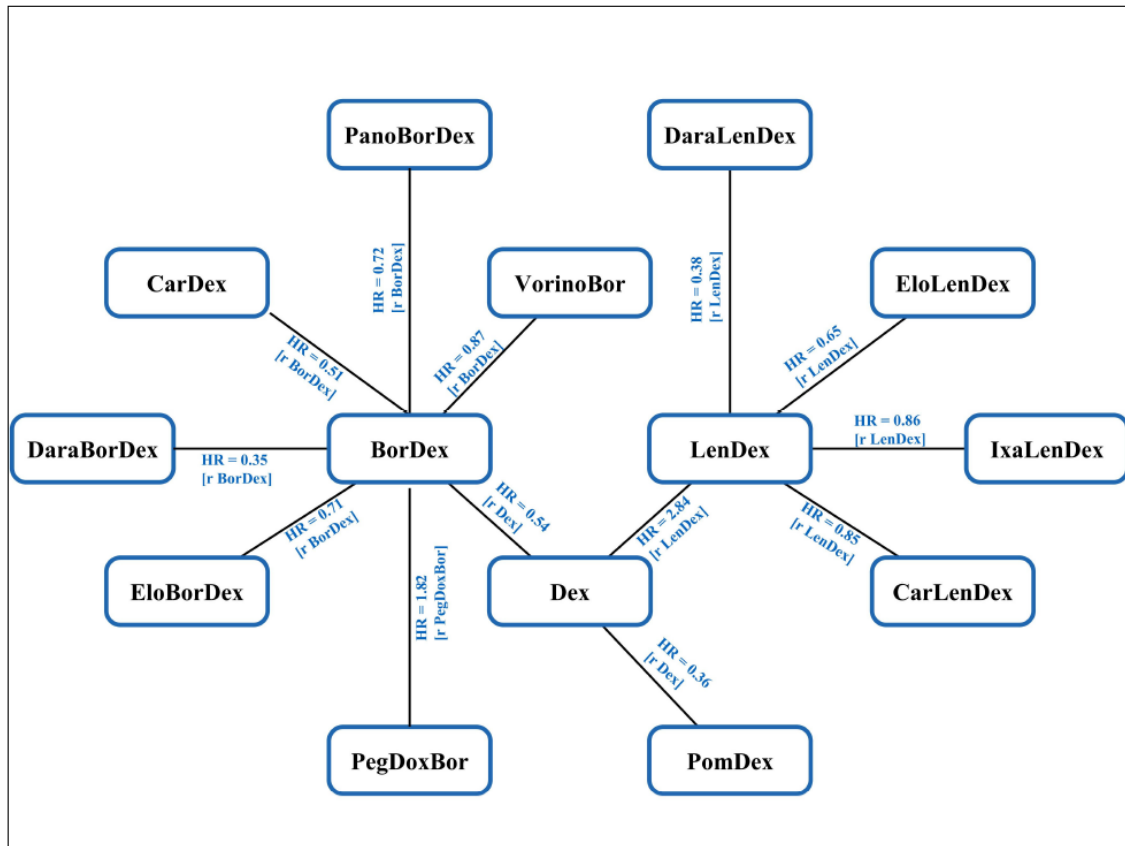


Figure 2. Visual representation illustrating the evidence network utilized in NMA. Directly comparable treatments are linked with a line. Parentheses indicate the reference treatment. Square brackets present the number of directly comparable trials. The HR of PFS is highlighted in blue and the r indicates reference. BorDex, bortezomib + dexamethasone; Dex, dexamethasone; LenDex, lenalidomide + dexamethasone; CarLenDex, carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone; IxaLenDex, ixazomib + lenalidomide + dexamethasone; EloLenDex, elotuzumab + lenalidomide + dexamethasone; DaraLen- Dex, daratumumab + lenalidomide + dexamethasone; PomDex, pomalidomide + dexamethasone; VorinoBor, vorinostat + bortezomib; PanoBorDex, panobinostat + bortezomib + dexamethasone; CarDex, carfilzomib + dexamethasone; DaraBorDex, daratumumab + bortezomib + dexamethasone; EloBorDex, elotuzumab + bortezomib + dexamethasone; PegDoxBor, pegylated liposomal doxorubicin + bortezomib

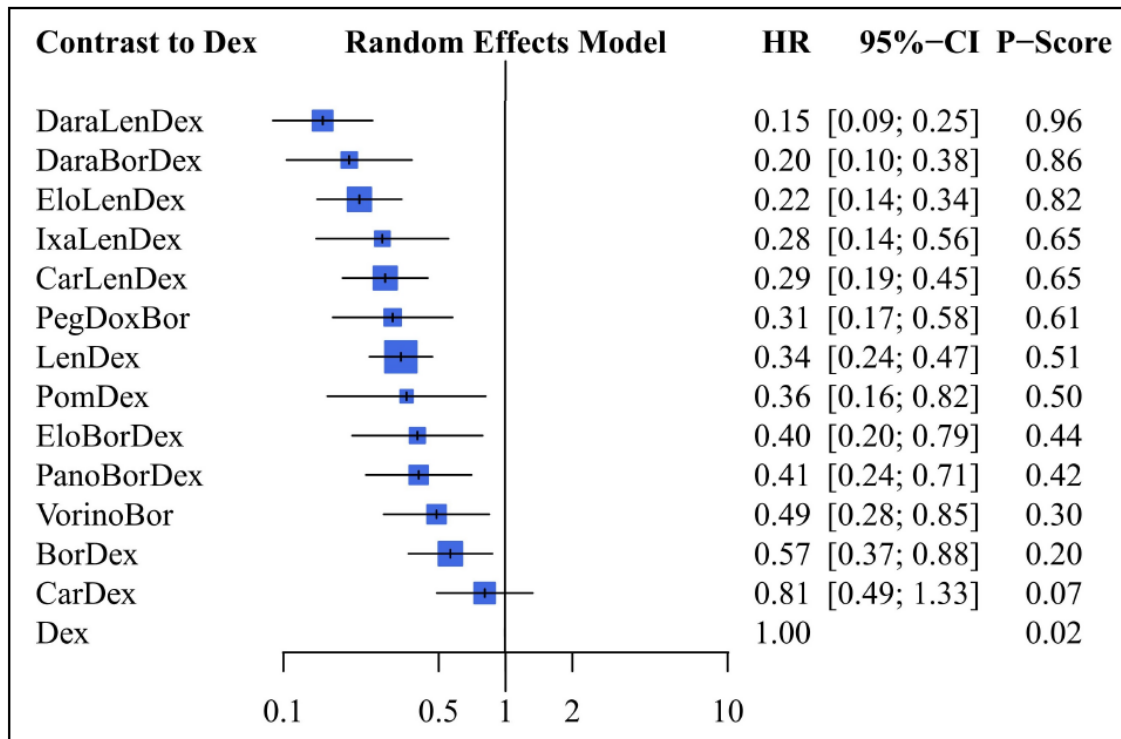


Figure 3. NMA results of treatment efficacy in PFS in R/R MM patients. HR, hazard ratio; P-score indicates the SUCRA (surface under the cumulative ranking curve); CI, confidence interval; BorDex, bortezomib + dexamethasone; Dex, dexamethasone; LenDex, lenalidomide + dexamethasone; Car-LenDex, carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone; IxaLenDex, ixazomib + lenalidomide + dexamethasone; EloLenDex, elotuzumab + lenalidomide + dexamethasone; DaraLenDex, daratumumab + lenalidomide + dexamethasone; PomDex, pomalidomide + dexamethasone; VorinoBor, vorinostat + bortezomib; PanoBorDex, panobinostat + bortezomib + dexamethasone; CarDex, carfilzomib + dexamethasone; DaraBorDex, daratumumab + bortezomib + dexamethasone; EloBorDex, elotuzumab + bortezomib + dexamethasone; PegDoxBor, pegylated

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our network meta-analysis provides valuable information on the efficacy of various treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma in elderly patients. Our findings suggest that the three-drug regimen of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone is the treatment with the highest efficacy for prolonging progression-free survival in this patient population.

Kommentare zum Review

Eingeschlossen wegen spezifischen Informationen zu älteren Patienten

Noori M et al., 2023 [7].

Safety and efficacy of Elotuzumab combination therapy for patients with multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

evaluate the efficacy and safety of Elotuzumab, an immunostimulatory monoclonal antibody, in combination with concomitant treatment regimens for multiple myeloma (MM) patients.

Methodik

Population:

- relapsed/refractory multiple myeloma

Intervention/Komparator:

- Elotuzumab along with the concomitant treatments
- concomitant treatments alone

Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR), stringent complete response (sCR)/CR, very good partial response (VGPR), partial response (PR), minor response (MR), stable disease (SD), and progressive disease (PD), as well as safety outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Scopus, Web of Science, and EMBASE databases were searched systematically up to 2 August 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias (RoB 2) tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Five RCTs

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Characteristics of included trials.

First author	Year of publication	Trial name	NCT identifier	Phase	Status of enrolled patients	NO. of patients*	Median age (years)*	Sex (males) *	ECOG performance status*	ISS*	Median treatment cycles*	Intervention treatments	Control treatments
Dimopoulos et al. [25]	2022	ELOQUENT-1	NCT01335399	3	Newly diagnosed/Untreated MM	374 vs. 374	73 (68–78) vs. 73 (69–78) [†]	211 vs. 201	0: 134 vs. 0: 135 1: 196 vs. 1: 172 2: 44 vs. 2: 67	I: 114 vs. I: 101 II: 155 vs. II: 170 III: 105 vs. III: 103	26 VS. 21	Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone	lenalidomide/dexamethasone
Usmani et al. [24]	2021	SWOG-1211	NCT01668719	2	Newly diagnosed/Untreated MM	48 vs. 52	62 (58–69) vs. 66 (56–71) [†]	29 vs. 31	NA	I: 13 vs. I: 13 II: 20 vs. II: 24 III: 15 vs. III: 15	14 VS. 8	Elotuzumab/lenalidomide/bortezomib/dexamethasone	lenalidomide/bortezomib/dexamethasone
Dimopoulos et al. [26,28]	2018 (year of update: 2021)	ELOQUENT-3	NCT02654132	3	Relapsed/Refractory MM	60 vs. 57	69 (43–81) vs. 66 (36–81) [‡]	32 vs. 35	NA	I&II: 53 vs. I&II: 50 III: 7 vs. III: 7	9 VS. 5	Elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone	pomalidomide/dexamethasone
Jakubowiak et al. [21]	2016	NA	NCT01478048	2	Relapsed/Refractory MM	77 vs. 75	65 (25–82) vs. 65 (30–85) [‡]	42 vs. 37	0: 38 vs. 0: 46 1: 35 vs. 1: 23 2: 2 vs. 2: 6	I: 26 vs. I: 19 II: 23 vs. II: 20 III: 11 vs. III: 16	12 VS. 7	Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone	bortezomib/dexamethasone
Lonial et al. [22,23,27]	2015 (year of updates: 2018 and 2020)	ELOQUENT-2	NCT01239797	3	Relapsed/Refractory MM	321 vs. 325	67 (37–88) vs. 66 (38–91) [‡]	192 vs. 193	0: 159 vs. 0: 145 1: 138 vs. 1: 146 2: 24 vs. 2: 34	I: 141 vs. I: 138 II: 102 vs. II: 105 III: 66 vs. III: 68	19 VS. 14	Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone	lenalidomide/dexamethasone

†Median (inter-quartile range [IQR]), ‡Median (range), * Data presented as 'Elotuzumab combination group vs non-Elotuzumab treatment regimen group,' Abbreviations: MM: multiple myeloma, ECOG: eastern cooperative oncology group, ISS: international staging system, NA: not available.

Qualität der Studien:

- Following the assessment of the quality of included trials, all studies were rated as having a high methodological risk of bias. The main domain that downgraded the quality of included trials was the randomization process because all trials were designed as open-label, and participants and investigators were not blinded to the treatments. The other high-risk domain was missing outcome data which was considered an intrinsic feature of time-to-event analyses where censored participants may have affected the final outcomes.

Studienergebnisse:

- PFS:
 - In three trials that examined the effectiveness of Elotuzumab-based treatment according to the prior lines of therapy, patients who had received one line (HR 0.75, 95%CI 0.59–0.94; I2 = 0.0%) or two-three lines (HR 0.66, 95%CI 0.54–0.82; I2 = 0.0%) of treatments before trial initiation experienced longer PFS in the experimental group compared to the control group. However, patients on four or more prior lines of therapy could not derive benefit from Elotuzomab (HR 0.51, 95%CI 0.24–1.08; I2 = NA). In addition, the PFS benefit did not differ between subgroups (pinteraction: 0.554).
 - Besides, in both groups of patients who had (HR 0.75, 95%CI 0.60–0.93; I2 = 0.0%) or did not have (HR 0.59, 95%CI 0.46–0.76; I2 = 0.0%) previous stem cell transplantation, the PFS substantially improved by receiving Elotuzumab with greater but not significant benefit for those patients that had no history of transplantation (pinteraction: 0.174).
 - Finally, Elotuzumab-based therapy was found to be more effective than non-Elotuzumab-based treatment in improving PFS for relapsed/refractory MM patients (HR 0.70, 95%CI 0.60–0.82; I2 = 0.0%), while it was not beneficial for newly diagnosed/untreated MM patients (HR 0.93, 95%CI 0.79–1.10; I2 = 0.0%). Notably, a substantial greater PFS benefit was evident in relapsed/refractory MM patients relative to newly diagnosed/untreated MM patients (p interaction: 0.016).
- OS:
 - The pooled results indicated that while one prior line of therapy had no impact on OS (HR 1.00, 95%CI 0.76–1.31; I2 = NA), patients who experienced two-three (HR 0.72, 95% CI 0.57–0.92; I2 = 0.0%) and four or more than four (HR 0.42, 95%CI 0.20–0.89; I2 = NA) lines of prior therapy had significantly longer OS when received Elotuzumab compared to the control group.
 - Interestingly, the level of OS benefit significantly differed between the subgroups of patients, with the greatest benefit being the patients who received ≥ 4 prior lines of therapy (pinteraction: 0.046). Moreover, in both groups of patients who had undergone stem-cell transplantation (HR 0.83, 95%CI 0.65–1.05; I2 = 0.0%) or had not had transplantation experience (HR 0.78, 95%CI 0.60–1.00; I2 = 84.1%), the OS was comparable between experimental and control group (pinteraction: 0.724).
 - The only concomitant regimen that improved OS in the Elotuzumab group relative to the control group was Pomalidomide plus Dexamethasone (HR 0.59, 95%CI 0.37–0.94; I2 = NA).
 - However, concurrent administration of either Lenalidomide plus Dexamethasone (HR 0.90, 95%CI 0.79–1.03; I2= 47.2%), or Lenalidomide plus Bortezomib plus Dexamethasone (HR 0.78, 95%CI 0.40–1.54; I2= NA), or Bortezomib plus Dexamethasone (HR 0.61, 95%CI 0.32–1.16; I2 = NA) regimens along with Elotuzumab

had no impact on OS of MM patients. The difference in OS benefit was not significant between the subgroups of concomitant treatments (p interaction: 0.232).

- Furthermore, relapsed/refractory MM patients showed remarkable longer OS in Elotuzumab group (HR 0.77, 95%CI 0.65–0.91; I2 = 9.0%), while newly diagnosed/untreated MM patients showed no improvement in OS after Elotuzumab therapy (HR 0.97, 95%CI 0.81–1.17; I2 = 0.0%) (p interaction: 0.06)
- **Safety:**
 - Regarding TRAEs, the results of the pooled analysis showed that the rate of serious AEs was substantially higher in the group of Elotuzumab combination therapy relative to the group of non-Elotuzumab treatment regimen (RR 1.12, 95% CI 1.05–1.20; I2 = 47.0%). However, the rate of any AEs (RR 1.01, 95%CI 1.00–1.02; I2 = 37.6%), grade 3–4 AEs (RR 1.03, 95%CI 0.90–1.18; I2 = 73.5%), grade 5 AEs (RR 1.00, 95%CI 0.95–1.07; I2 = 73.5%), AEs led to treatment discontinuation (RR 1.09, 95%CI 0.97–1.22; I2 = 1.9%), and hematologic AEs (RR 0.98, 95%CI 0.91–1.06; I2 = 42.9%) did not differ between experimental and control groups. In the case of AEs of special interest, a higher rate of infection (RR 1.09, 95%CI 1.04–1.16; I2 = 0.0%) and cardiac disorders (RR 1.32, 95%CI 1.12–1.57; I2 = 0.0%) were observed in Elotuzumab group, while the rate of second primary malignancies (RR 0.98, 95%CI 0.48–2.04; I2 = 76.2%) was comparable between the two groups

Fazit der Autoren

In conclusion, the constant development of novel treatment approaches in patients with MM in recent years promises a more prolonged survival and lower mortality in these patients. The completion of multiple RCTs on the Elotuzumab combination therapy and the publication of their updated results with long median follow-ups prompted a pooled analysis. Our findings showed that Elotuzumab combination therapy significantly prolongs OS and PFS compared to non-Elotuzumab treatments in patients with MM, particularly those with relapsed/refractory disease. However, further investigations are required to establish the most effective combination of the Elotuzumab regimen, taking patients' drug resistance and comorbidities into account. Moreover, identifying response markers that determine patients more likely to benefit from Elotuzumab therapies could optimize treatment regimen selection for each individual.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)), 2022 [3].

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)), 2022 [4]

Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Langversion.

Version 1.0 – Februar 2022

Zielsetzung/Fragestellung

Therapie des MM.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert (Die Gültigkeitsdauer beträgt maximal 5 Jahre)

Recherche/Suchzeitraum:

- Letzte Recherche: 05.04.2019

LoE/GoR

Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Sicherheit in die Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Sicherheit	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Sicherheit	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Sicherheit	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Sicherheit	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
C	Empfehlung offen	kann

Tabelle 5: Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	>95% der Stimmberechtigten
Konsens	95-75% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50-75% der Stimmberechtigten
Dissens	<50% der Stimmberechtigten

Empfehlungen

14.4	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Therapie im Rezidiv <i>sollte</i> , in Abhängigkeit des initialen Ansprechens, der Verträglichkeit, der Toxizität und des Patientenwunschs, bis zum Progress fortgeführt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[450]; [146]; [451] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Wahl der Rezidivtherapie (1.-3. Rezidiv)

14.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Triple-Kombinationstherapie mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid <i>soll</i> bei Multiplen Myelom Patienten im ersten Rezidiv, unter Berücksichtigung der erhöhten Toxizität, angewendet werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[408]; [393]; [445]; [446]; [447]; [455]; [448]; [456]; [457]; [458]; [459]; [460]; [461]; [462]; [463]; [464]; [465]; [466]; [449] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens
14.7	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine autologe Stammzelltransplantation <i>sollte</i> allen transplantationsfähigen Patienten angeboten werden, bei denen keine Transplantation im Rahmen der Erstlinientherapie durchgeführt wurde.
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[475] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

14.8	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine autologe Re-Transplantation kann erfolgen, wenn das progressionsfreie Überleben nach erster Transplantation in der Regel mindestens 18 Monate andauerte.
GRADE	[476]; [279]; [477]; [478]; [137]; [479]; [480]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens
14.9	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Fitte Patienten mit frühem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation, kann eine allogene Stammzelltransplantation angeboten werden.
GRADE	[375]; [373]; [478]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens
14.11	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Patienten, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden soll und bei denen kein verwandter Spender verfügbar ist, können auch von nicht verwandten HLA-kompatiblen Fremdspendern transplantiert werden.
GRADE	[492]; [493]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Wahl der Rezidivtherapie bei >3. Rezidiv (Ausschnitte)

14.12	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte geprüft werden, ob eine moderne Triplet-Therapie (siehe Kapitel 14.3) nach Stand der Vortherapien sinnvoll und möglich ist.
	Starker Konsens
14.13	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte geprüft werden, ob „klassische“ Chemotherapeutika (Bendamustin, Doxorubicin, Cyclophosphamid) ggf. in Kombination mit neuen Substanzen eingesetzt werden können.
	Starker Konsens

14.14	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien und aggressivem Verlauf sollte geprüft werden, ob Polychemotherapien (VTD-PACE, DCEP, CVAD, TCID) sinnvoll eingesetzt werden können.
	Starker Konsens
14.15	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Unter der Betrachtung der Therapiemöglichkeiten und des individuellen Verlaufs kann gemeinsam mit dem Patienten auch eine Therapiezieländerung mit Abkehr von einer Myelomspezifischen Therapie und Einsatz von Best Supportive Care beschlossen werden
	Starker Konsens

Referenzen

137. Gay, F., Engelhardt, M., Terpos, E., Wasch, R., Giaccone, L., Auner, H. W., et.al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives. *Haematologica*, 2018. 103(2): p. 197-211., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217780>
146. Hari, P., Romanus, D., Luptakova, K., Blazer, M., Yong, C., Raju, A., et.al. The impact of age and comorbidities on practice patterns and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the era of novel therapies. *J Geriatr Oncol*, 2018. 9(2): p. 138-144., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29056336>
279. Alvarez, C. L., Davies, F. E., Horton, C., Patel, G., Powles, R., Morgan, G. J., The role of second autografts in the management of myeloma at first relapse. *Haematologica*, 2006. 91(1): p. 141-2., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434386>
373. Bruno, B., Rotta, M., Patriarca, F., Mordini, N., Allione, B., Carnevale-Schianca, F., et.al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med*, 2007. 356(11): p. 1110-20., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17360989>
375. Björkstrand, B. B., Ljungman, P., Svensson, H., Hermans, J., Alegre, A., Apperley, J., et.al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*, 1996. 88(12): p. 4711-8.
393. Nooka, A. K., Kaufman, J. L., Behera, M., Langston, A., Waller, E. K., Flowers, C. R., et.al. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients: a meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. *Cancer*, 2013. 119(23): p. 4119-28., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24005889>
408. Durie, B. G. M., Hoering, A., Abidi, M. H., Rajkumar, S. V., Epstein, J., Kahanic, S. P., et.al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2017. 389(10068): p. 519-527., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28017406>
445. Dimopoulos, M. A., Lonial, S., White, D., Moreau, P., Palumbo, A., San-Miguel, J., et.al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol*, 2017. 178(6): p. 896-905., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28677826>
446. Dimopoulos, M. A., Oriol, A., Nahi, H., San-Miguel, J., Bahlis, N. J., Usmani, S. Z., et.al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2016. 375(14): p. 1319-1331., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27705267>
447. Dimopoulos, M. A., Stewart, A. K., Masszi, T., Spicka, I., Oriol, A., Hajek, R., et.al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br J Haematol*, 2017. 177(3): p. 404-413., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28211560>
448. Richardson, P. G., Hungria, V. T., Yoon, S. S., Beksac, M., Dimopoulos, M. A., Elghandour, A., et.al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood*, 2016. 127(6): p. 713-21., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26631116>
449. Moreau, P., Masszi, T., Grzasko, N., Bahlis, N. J., Hansson, M., Pour, L., et.al. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2016. 374(17): p. 1621-34., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27119237>

450. Fouquet, G., Tardy, S., Demarquette, H., Bonnet, S., Gay, J., Debarri, H., et.al. Efficacy and safety profile of long-term exposure to lenalidomide in patients with recurrent multiple myeloma. *Cancer*, 2013. 119(20): p. 3680-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23921945>
451. Zago, M., Oehrllein, K., Rendl, C., Hahn-Ast, C., Kanz, L., Weisel, K., Lenalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma disease: feasibility and benefits of long-term treatment. *Ann Hematol*, 2014. 93(12): p. 1993-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24974802>
455. Palumbo, A., Chanan-Khan, A., Weisel, K., Nooka, A. K., Masszi, T., Beksac, M., et.al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2016. 375(8): p. 754-66., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557302>
456. Botta, C., Ciliberto, D., Rossi, M., Staropoli, N., Cuce, M., Galeano, T., et.al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv*, 2017. 1(7): p. 455-466., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29296961>
457. Chng, W. J., Goldschmidt, H., Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Joshua, D., Palumbo, A., et.al. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia*, 2017. 31(6): p. 1368-1374., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28025582>
458. Dimopoulos, M. A., Goldschmidt, H., Niesvizky, R., Joshua, D., Chng, W. J., Oriol, A., et.al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18(10): p. 1327-1337., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28843768>
459. Kropff, M., Vogel, M., Bisping, G., Schlag, R., Weide, R., Knauf, W., et.al. Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: a randomized phase III study. *Ann Hematol*, 2017. 96(11): p. 1857-1866., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28905189>
460. Lopuch, S., Kawalec, P., Wisniewska, N., Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Hematology*, 2015. 20(1): p. 1-10., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24580409>
461. Moreau, P., Joshua, D., Chng, W. J., Palumbo, A., Goldschmidt, H., Hajek, R., et.al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia*, 2017. 31(1): p. 115-122., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27491641>
462. Ruggeri, Kai, Maguire, Áine, Schmitz, Susanne, Haller, Elisa, Walsh, Cathal, Bowden, Jack, et.al. Estimating the Relative Effectiveness of Treatments in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma through a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Blood*, 2015. 126(23): p. 2103-2103.
463. Sun, Z., Zheng, F., Wu, S., Liu, Y., Guo, H., Liu, Y., Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017. 113: p. 249-255., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427514>
464. van Beurden-Tan, C. H. Y., Franken, M. G., Blommestein, H. M., Uyl-de Groot, C. A., Sonneveld, P., Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*, 2017. 35(12): p. 1312-1319., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240968>
465. Zhang, T., Wang, S., Lin, T., Xie, J., Zhao, L., Liang, Z., et.al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget*, 2017. 8(20): p. 34001-34017., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28454113>
466. Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Palumbo, A., Joshua, D., Pour, L., Hajek, R., et.al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*, 2016. 17(1): p. 27-38., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26671818>
475. Attal, M., Lauwers-Cances, V., Hulin, C., Leleu, X., Caillot, D., Escoffre, M., et.al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *New England journal of medicine*, 2017. 376(14): p. 1311-1320., <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/128/CN-01365128/frame.html>, <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1611750?articleTools=true>
476. Sellner, L., Heiss, C., Benner, A., Raab, M. S., Hillengass, J., Hose, D., et.al. Autologous retransplantation for patients with recurrent multiple myeloma: a single-center experience with 200 patients. *Cancer*, 2013. 119(13): p. 2438-46., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23576287>
477. Cook, G., Williams, C., Brown, J. M., Cairns, D. A., Cavenagh, J., Snowden, J. A., et.al. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(8): p. 874-85., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24948586>
478. Crawley, C., Lalancette, M., Szydlo, R., Gilleece, M., Peggs, K., Mackinnon, S., et.al. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from

- the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. Blood, 2005. 105(11): p. 4532-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15731182>
479. Giralt, S., Garderet, L., Durie, B., Cook, G., Gahrton, G., Bruno, B., et.al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. Biol Blood Marrow Transplant, 2015. 21(12): p. 2039-2051., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26428082>
480. Kumar, S., Mahmood, S. T., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Hayman, S. R., Buadi, F. K., et.al. Impact of early relapse after auto-SCT for multiple myeloma. Bone Marrow Transplant, 2008. 42(6): p. 413-20., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18587435>
492. El-Cheikh, J., J.-M. Crocchiolo R Fau - Boher, S. Boher Jm Fau - Furst, A.-M. Furst S Fau - Stoppa, P. Stoppa Am Fau - Ladaïque, C. Ladaïque P Fau - Faucher, B. Faucher C Fau - Calmels, L. Calmels B Fau - Castagna, C. Castagna L Fau - Lemarie, J.-M. S. Lemarie C Fau - De Colella, D. De Colella Jm Fau - Coso, R. Coso D Fau - Bouabdallah, C. Bouabdallah R Fau - Chabannon, D. Chabannon C Fau - Blaise and D. Blaise, Comparable outcomes between unrelated and related donors after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with high-risk multiple myeloma. 1600-0609 (Electronic), 2012.
493. Freytes, C. O., Vesole, D. H., LeRademacher, J., Zhong, X., Gale, R. P., Kyle, R. A., et.al. Second transplants for multiple myeloma relapsing after a previous autotransplant-reduced-intensity allogeneic vs autologous transplantation. Bone Marrow Transplant, 2014. 49(3): p. 416-21., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24270389>

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2024 [6].

Multiple myeloma: NCCN clinical practice guidelines in oncology; Version 04.2024.

Zielsetzung/Fragestellung

Management of MM.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung zur aktuellen Therapie für Patienten mit Lenalidomid refraktärem MM, wird die LL ergänzend dargestellt.

*NCCN - Development and Update of Guidelines:

<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/development-and-update-of-guidelines>

- Grundlage der Leitlinie
- Repräsentatives Gremium - **unklar**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt - **unklar**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft teilweise zu** (Siehe Recherche/Suchzeitraum)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft teilweise zu** (formaler Konsensusprozess dargelegt, nur internes Begutachtungsverfahren)*
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft zu**

Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu** (All active NCCN Guidelines are reviewed and updated at least annually; Hintergrundtext wird zurzeit überarbeitet (Discussion update in progress)*)

Recherche/Suchzeitraum:

- Prior to the annual update of the NCCN Guidelines for Multiple Myeloma, an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature published since the previous update, using the following search terms: Smoldering Multiple Myeloma, Solitary Plasmacytoma, Multiple Myeloma, Monoclonal Gammopathy of Undetermined

Significance, and POEMS syndrome. The PubMed database was chosen because it remains the most widely used resource for medical literature and indexes peer-reviewed biomedical literature.

- The search results were narrowed by selecting studies in humans published in English. Results were confined to the following article types: Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Guideline; Practice Guideline; Randomized Controlled Trial; MetaAnalysis; Systematic Reviews; and Validation Studies. The data from key PubMed articles as well as articles from additional sources deemed as relevant to these guidelines as discussed by the panel have been included in this version of the Discussion section. Recommendations for which high-level evidence is lacking are based on the panel's review of lowerlevel evidence and expert opinion.

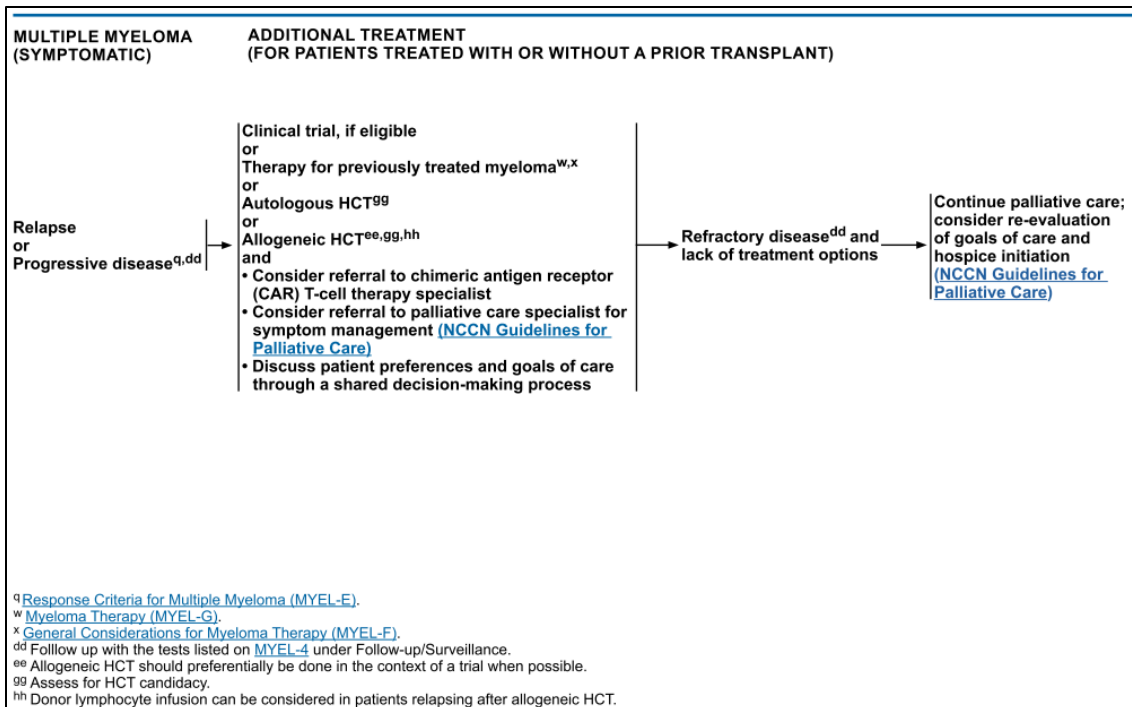
LoE/GoR:

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

Recommendations



THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA ^{a-d,n-o,q} Relapsed/Refractory Disease After 1–3 Prior Therapies	
Preferred Regimens [*] <i>Order of regimens does not indicate comparative efficacy</i>	
Bortezomib-Refractory ^p	Lenalidomide-Refractory ^p
• Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone After one prior therapy including lenalidomide and a PI ► Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone (category 1) After two prior therapies including lenalidomide and a PI ► Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone (category 1)	• Daratumumab/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Pomalidomide/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Selinexor/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone • Elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone After one prior therapy including lenalidomide and a PI ► Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone (category 1) After two prior therapies including lenalidomide and a PI ► Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone (category 1) After two prior therapies including an IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy ► Ixazomib/pomalidomide/dexamethasone
CAR T-Cell Therapy After one prior therapy including IMiD and a PI, and refractory to lenalidomide ► Ciltacabtagene autoleucel (category 1) After two prior therapies including an IMiD, an anti-CD38 monoclonal antibody and a PI ► Idecabtagene vicleucel (category 1)	
[*] For Other Recommended Regimens and for regimens Useful in Certain Circumstances for Relapsed/Refractory Disease After 1–3 Prior Therapies, see MYEL-G 4 of 5	
^a Selected, but not inclusive of all regimens. The regimens under each preference category are listed by order of NCCN Category of Evidence and Consensus alphabetically. ^b Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma (MYEL-H). ^c General Considerations for Myeloma Therapy (MYEL-F). ^d Management of Renal Disease in Multiple Myeloma (MYEL-K). ⁿ Regimens included under 1–3 prior therapies can also be used later in the disease course. Attempt should be made to use drugs/drug classes the patients have not been exposed to or exposed to >1 line prior. ^o Autologous HCT should be considered in patients who are eligible and have not previously received HCT or had a prolonged response to initial HCT. ^p Regimens without anti-CD38 should be considered for those refractory to anti-CD38 antibody as long as they have not received or are refractory to other agents in the regimen. ^q If relapse occurs >6 months after stopping treatment, the primary regimen could be considered.	
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.	
Continued MYEL-G	

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA ^{a-d,n,r} Relapsed/Refractory Disease After 1–3 Prior Therapies	
Other Recommended Regimens	
• Carfilzomib (twice weekly)/dexamethasone (category 1) • Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone • Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Daratumumab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone • Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone • Ixazomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Lenalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone	After two prior therapies including an IMiD and a PI and disease progression on/within 60 days of completion of last therapy ► Pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone
Useful in Certain Circumstances	
• Bortezomib/dexamethasone (category 1) • Bortezomib/liposomal doxorubicin/dexamethasone (category 1) • Lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/cyclophosphamide/thalidomide/dexamethasone • Carfilzomib (weekly)/dexamethasone • Selinexor/carfilzomib/dexamethasone • Selinexor/daratumumab/dexamethasone • Venetoclax/dexamethasone ± daratumumab or PI only for t(11;14) patients	After two prior therapies including IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy ► Pomalidomide/dexamethasone (category 1) ► Ixazomib/pomalidomide/dexamethasone ► Selinexor/pomalidomide/dexamethasone For treatment of aggressive MM ► Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP) ► Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE) After at least three prior therapies including a PI and an IMiD or are double-refractory to a PI and an IMiD ► Daratumumab
^a Selected, but not inclusive of all regimens. The regimens under each preference category are listed by order of NCCN Category of Evidence and Consensus alphabetically. ^b Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma (MYEL-H). ^c General Considerations for Myeloma Therapy (MYEL-F). ^d Management of Renal Disease in Multiple Myeloma (MYEL-K). ⁿ Regimens included under 1–3 prior therapies can also be used later in the disease course. Attempt should be made to use drugs/drug classes the patients have not been exposed to or exposed to >1 line prior. ^o Autologous HCT should be considered in patients who are eligible and have not previously received HCT or had a prolonged response to initial HCT. ^q If relapse occurs >6 months after stopping treatment, the primary regimen could be considered. ^r Consider single-agent lenalidomide or pomalidomide for patients with steroid intolerance.	
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.	
Continued MYEL-G	

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA ^{a,d,n-o} Relapsed/Refractory Disease After 3 Prior Therapies	
Preferred Regimens	
After at least four prior therapies, including an anti-CD38 monoclonal antibody, a PI, and an IMiD^s ▶ CAR T-cell Therapy: ◊ Ciltacabtagene autoleucl ◊ Idecabtagene vicleucl ▶ Bispecific Antibodies: ◊ Etranatamab-bcmm ◊ Talquetamab-tgvs ◊ Teclistamab-cqyv	
Other Recommended Regimens	
• Bendamustine^t • Bendamustine/bortezomib/dexamethasone^t • Bendamustine/carfilzomib/dexamethasone^t • Bendamustine/lenalidomide/dexamethasone^t • High-dose or fractionated cyclophosphamide After at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least two PIs, at least two immunomodulatory agents, and an anti-CD38 monoclonal antibody • Selinexor/dexamethasone	
Useful in Certain Circumstances	
After at least four prior therapies, including an anti-CD38 monoclonal antibody, a PI, and an IMiD • Belantamab mafodotin-blmf (if available through compassionate use program)	

^a Selected, but not inclusive of all regimens. The regimens under each preference category are listed by order NCCN Category of Evidence and Consensus alphabetically.

^b Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma (MYEL-H).

^c General Considerations for Myeloma Therapy (MYEL-F).

^d Management of Renal Disease in Multiple Myeloma (MYEL-K).

ⁿ Regimens included under 1–3 prior therapies can also be used later in the disease course. Attempt should be made to use drugs/drug classes the patients have not been exposed to or exposed to >1 line prior.

^o Autologous HCT should be considered in patients who are eligible and have not previously received HCT or had a prolonged response to initial HCT.

^s Patients can receive more than one B-cell maturation antigen (BCMA) targeted therapy, but optimal sequencing is unclear.

^t Agents such as bendamustine can impact the ability to collect T cells for CAR T-cell therapy. See [NCCN Guideline for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

MYEL-G

Hintergrund

Therapy for Previously Treated Multiple Myeloma

A variety of therapies are available for previously treated or relapsed/refractory MM. The choice of appropriate therapy for a specific patient depends on the context of clinical relapse such as prior treatment and duration of response.

The therapeutic options for previously treated MM include systemic therapy; autologous hematopoietic cell transplant (HCT) for eligible patients who did not receive HCT as part of their initial treatment; or clinical trial. For those who had autologous HCT as part of initial treatment and had a durable response or had stable disease, consideration may be given to a second transplantation at the time of relapse/disease progression. As a general principle, if the relapse occurs at greater than 6 months after completion of the initial primary therapy, patients may be retreated with the same primary regimen. This however does not apply to HCT where a longer remission would be needed to justify another transplant.

Preferred Regimens for Previously Treated Multiple Myeloma – After One to Three Prior Therapies

For patients that are still sensitive to bortezomib and/or lenalidomide, any of the regimens listed below may be appropriate. Since, however, bortezomib-containing or lenalidomide-containing regimens are often given as induction therapy, and it is likely that at relapse the disease is refractory to these agents, especially if relapse is well within 6 months of primary treatment completion other combinations are preferred.

The NCCN Panel has provided a list of regimens for bortezomib-refractory and lenalidomide-refractory disease after one to three prior therapies.

Preferred Regimens for Bortezomib or Lenalidomide-Refractory Disease

Daratumumab/Carfilzomib/Dexamethasone

A phase 1b, open-label, non-randomized, multicenter trial first studied this regimen in patients (n= 82) with relapsed or refractory MM. At a median follow-up of 16 months, the overall response rate (ORR) was 84%. In the overall treatment population, while the median progression free survival (PFS) was not reached, the 12-month and 18-month PFS rates were 74% and 66%, respectively.¹⁹⁷ In a multicenter, open-label phase 3 trial (CANDOR), the addition of daratumumab to carfilzomib plus dexamethasone showed deeper responses and improved PFS.¹⁹⁸ This response has been shown to be maintained with longer follow up analyses of about 27 months. PFS was 28.6 months in the daratumumab group versus 15.2 months in the carfilzomib alone group (Hazard ratio (HR) HR, 0.59; 95 CI, 0.45–0.78; P < .0001).¹⁹⁹ Based on the above data and the FDA approval, the NCCN Panel has included this regimen as a category 1, preferred option for relapsed/refractory MM, for patients with relapsed or refractory MM.

Isatuximab-irfc/Carfilzomib/Dexamethasone

A prospective, randomized, open label, phase 3 study (IKEMA) examined the utility of isatuximab/carfilzomib/dexamethasone vs carfilzomib/dexamethasone in 302 patients with relapsed/refractory MM who had received one to three prior lines of therapy (median two prior lines of therapy). Treatment was continued until disease progression or unacceptable toxicity, with the primary endpoint being PFS. Median PFS was 35.7 months in the isatuximab/carfilzomib/dexamethasone group vs a median PFS of 19.15 months in the carfilzomib/dexamethasone group (HR 0.53; 99% CI, 0.32-0.89, $P = .0007$). Grade 3 or higher treatment related adverse events occurred in 77% of patients in the isatuximab group vs 67% of patients in the control group.²⁰⁰ Based on this data, the NCCN Panel has included isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone as a category 1, preferred regimen option for relapsed or refractory MM.

Carfilzomib/Pomalidomide/Dexamethasone

A phase II trial investigated carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone followed by continuous pomalidomide/dexamethasone as second line therapy for relapsed/refractory MM in patients who had progression during lenalidomide maintenance therapy. Patients who were eligible for transplant and had not received it previously received HCT. On this regimen, 75% of patients had a VGPR, and 37% displayed CR. At 40- months of follow up, the median PFS was 26 months for patients who received therapy with HCT, and 17 months for patients who received carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone therapy without HCT. The median OS was 67 months, with the most common grade 3 and 4 adverse events related to treatment including hematologic toxicity (41%), cardiovascular (6%) and respiratory (3%) events, and infections (17%).²⁰¹ Based on these data, the NCCN Panel has included carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone as a preferred regimen option for relapsed or refractory MM.

Daratumumab/Pomalidomide/Dexamethasone

The combination of daratumumab/pomalidomide/dexamethasone was evaluated in an open-label, multicenter, phase 1b study (MMY1001). This study included patients ($n = 103$ patients) who had received at least two prior lines of therapy (excluding daratumumab or pomalidomide).²⁰² At a median follow-up of 13.1 months, the ORR was 60%. The median PFS and OS were 8.8 and 17.5 months, respectively, and estimated survival at 1 year was 66%.²⁰² Toxicities reported were similar to those seen in other trials of pomalidomide and daratumumab, except for increase in neutropenia.²⁰²

The open label phase III APOLLO trial randomly assigned patients with relapsed/refractory disease and at least one previous line of therapy ($n=304$) to receive pomalidomide/dexamethasone or daratumumab/pomalidomide/dexamethasone. With a median follow up time of 16.9 months, there was a statistically significant improvement in the primary endpoint of PFS for the added daratumumab group (12.4 months vs 6.9 months, $P = .0018$). Serious adverse events occurred in 50% of patients in the daratumumab group compared to 39% of patients in the pomalidomide/dexamethasone group, the most common being pneumonia and lower respiratory tract infections.²⁰³

The MM-014 study evaluated 112 patients with relapsed/refractory MM who had previously been treated with lenalidomide and assigned them to a regimen containing daratumumab/pomalidomide/dexamethasone. The primary endpoint was ORR which was achieved in 77.7% of patients in a median follow up of 17.2 months (median PFS was not reached at time of follow up). The most common adverse event of grade 3 or higher was infection, which developed in 31.3% of patients (13.4% with grade 3 or higher pneumonia).²⁰⁴

Based on the above data, the NCCN Panel has included daratumumab/pomalidomide/dexamethasone as a treatment option for patients with relapsed/refractory MM who have received one prior therapy including an IMiD and a PI.

Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone

In an open-label, multicenter, phase III trial (ICARIA-MM), patients ($n= 307$) with MM who had received at least two lines of prior therapy, including lenalidomide and a PI were randomized to receive pomalidomide/dexamethasone with or without isatuximab-irfc.²⁰⁵ After a median follow-up of 12 months, a higher ORR (60% vs. 35%) and improved PFS (median 11.5 months vs. 6.5 months; HR, 0.6; 95% CI, 0.44–0.81) were reported in the isatuximabirfc/ pomalidomide/dexamethasone arm. In a prespecified subgroup analysis of this study, the addition of isatuximab-irfc showed improved ORR and PFS in patients with renal impairment.²⁰⁶

The NCCN Panel has included isatuximabirfc/ pomalidomide/dexamethasone as a category 1, preferred option for the treatment of patients with relapsed/refractory MM after two prior therapies including lenalidomide and a PI.

Ixazomib/Pomalidomide/Dexamethasone

In the phase I/II Alliance A061202 study ($n=29$), patients with lenalidomide/PI refractory MM were treated with ixazomib/pomalidomide/dexamethasone- with 51.7% of patients having a PR or better, a median PFS of 4.4 months, a median response duration of 16.8 months, and a median OS of 34.3 months. Common adverse events included hematologic toxicity, and gastrointestinal events.²⁰⁷

Another phase I/II study studied the safety and efficacy of ixazomib/pomalidomide/dexamethasone in patients who had multiple prior therapies, were refractory to lenalidomide alone, or were refractory to lenalidomide and bortezomib, or lenalidomide, bortezomib, and carfilzomib.²⁰⁸ The ORR was 33% and 40% with two different doses of ixazomib.²⁰⁸

Considering promising preliminary response rates, especially in patients refractory to both lenalidomide and a PI, the NCCN Panel has included ixazomib/pomalidomide/dexamethasone as a treatment option for patients with relapsed/refractory MM who have received at least two prior therapies including an IMiD and a PI and have demonstrated disease progression on or within 60 days of completion of the last therapy.

Additional Preferred Regimens for Bortezomib-Refractory Disease:

In addition to the regimens listed in the section above, the following two lenalidomide-containing regimens may be used for lenalidomide-sensitive or naïve and bortezomib-refractory disease.

Daratumumab/Lenalidomide/Dexamethasone

In a multicenter, open-label phase 3 trial (POLLUX), patients (n= 569) with relapsed/refractory MM were randomized to receive lenalidomide/dexamethasone with or without daratumumab until disease progression or unacceptable toxicity.²⁰⁹

After a median follow-up of 13.5 months, daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone was associated with better PFS and ORR compared with lenalidomide/dexamethasone alone. After a median follow-up of 25.4 months, a subsequent analysis reported that the higher ORR (92.9% vs. 76.4%, $P < .001$), and PFS (83% vs. 60% at 12 months; 68% vs. 41% at 24 months; HR 0.41, 95% CI 0.31-0.53) was maintained in those who had received daratumumab.²⁰⁹

The most common adverse events of grade 3 or 4 in patients treated with the daratumumab regimen versus lenalidomide/dexamethasone were neutropenia (51.9 vs. 37.0%), thrombocytopenia (12.7% vs. 13.5%), and anemia (12.4% vs. 19.6%). Daratumumab-associated infusion-related reactions (mostly grade 1 or 2) were reported in 47.7% of patients.

With an extended follow-up of 3.5 years, the improvements in PFS and ORR continued to be maintained in patients treated with the daratumumab regimen (PFS 16.7 vs. 7.1 months; HR, 0.31; 95% CI, 0.25- 0.40; $P < .0001$). In a subgroup of patients with one prior line of therapy, the median PFS was 27.0 months with daratumumab versus 7.9 months with daratumumab and lenalidomide (HR, 0.22; 95% CI, 0.15-0.32; $P < .0001$). The ORR rates for patients with one prior line of therapy for those receiving the daratumumab-regimen was 92% compared with 74% in those receiving daratumumab/dexamethasone.²¹⁰

Based on the above data, the NCCN Panel has added daratumumab/lenalidomide/dexamethasone as a category 1, preferred option for the treatment of patients with relapsed/refractory MM.

Carfilzomib/Lenalidomide/Dexamethasone

The randomized, multicenter, phase III ASPIRE trial, studied the combination of lenalidomide and dexamethasone with or without carfilzomib in patients (n=792) with relapsed/refractory MM who had received one to three prior lines of therapy. The primary endpoint of the study was PFS. The results showed that addition of carfilzomib to lenalidomide and dexamethasone significantly improved PFS by 8.7 months (26.3 months for the carfilzomib arm vs. 17.6 months for lenalidomide and low-dose dexamethasone; HR for progression or death, 0.69; 95% CI, 0.57–0.83; $P = .0001$). The median duration of treatment was longer in the carfilzomib group (88.0 weeks vs. 57 weeks). The incidence of peripheral neuropathy was nearly identical in both arms (17%). Non-hematologic adverse effects ($\geq$ grade 3) that were higher in the carfilzomib group compared with lenalidomide and dexamethasone included dyspnea (2.8% vs. 1.8%), cardiac failure (3.8% vs. 1.8%), and hypertension (4.3% and 1.8%). There were fewer discontinuations due to side effects in the carfilzomib arm (15.3% vs. 17.7%). Patients in the carfilzomib arm reported superior health-related quality of life than those who received lenalidomide and dexamethasone alone.²¹¹

Based on the above data, the NCCN Multiple Myeloma Panel has included the combination of carfilzomib with lenalidomide and dexamethasone as a category 1, preferred option for patients with relapsed/refractory MM.

Additional Preferred Regimens for Lenalidomide refractory Disease

In addition to the regimens listed in the section for bortezomib- and lenalidomide refractory disease, the following bortezomib-containing regimens may be used for bortezomib-sensitive or naïve and lenalidomide-refractory disease.

Daratumumab/Bortezomib/Dexamethasone

A phase III trial showed that adding daratumumab to bortezomib and dexamethasone markedly improved outcomes for patients with recurrent/refractory MM.²¹² Patients (n = 498) were randomized to receive daratumumab/bortezomib/dexamethasone or bortezomib/dexamethasone. The ORR in the daratumumab arm was 82.9% compared to 63.2% in the control arm ($P < .001$).²¹² The rates of VGPR and CR were double in the daratumumab arm compared to the control arm (59.2% vs. 29.1%, $P < .001$ and 19.2% vs. 9.0%, $P = .001$, respectively). The 12-month estimated rate of PFS was significantly higher in the daratumumab arm compared to the control arm (60.7% vs. 26.9%).²¹² The most common grade 3 or 4 adverse events reported in the daratumumab and control groups were thrombocytopenia (45.3% and 32.9%, respectively), anemia (14.4% and 16.0%, respectively), and neutropenia (12.8% and 4.2%,

respectively).²¹² Grade 1 or 2 infusion-related reactions associated with daratumumab were reported in 45.3% of the patients in the daratumumab group and grade 3 in 8.6% of the patients. These infusion-related reaction rates are consistent with findings from previous trials of daratumumab.^{213,214}

After a median follow-up of 40 months, patients receiving the daratumumab containing regimen demonstrated a 69% reduction in the risk of disease progression or death (median PFS, 16.7 months vs 7.1 months; HR, 0.31; 95% CI, 0.25–0.40; $P < .0001$); showed significantly better ORR (85% vs 63%; $P < .0001$).²¹⁵ Patients who received one prior line of therapy demonstrated the greatest benefit with daratumumab (median PFS, 27.0 months vs 7.9 months; HR, 0.22; 95% CI, 0.15–0.32; $P < .0001$).

Based on the above phase III data, the NCCN Panel has added daratumumab/bortezomib/dexamethasone as a category 1, preferred option for the treatment of patients with relapsed/refractory MM.

Pomalidomide/Bortezomib/Dexamethasone

A phase 3 open-label, multicenter, randomized, trial (OPTIMISMM) evaluated pomalidomide/bortezomib/dexamethasone ($n=281$) versus bortezomib/dexamethasone in patients ($n=278$) with relapsed or refractory MM who previously received lenalidomide.²¹⁶ After a median follow-up of 15.9 months, a significantly improved PFS was seen in the pomalidomide arm (median 11.20 months vs. 7.10 months; HR, 0.61; 95% CI, 0.49–0.77; $P < .0001$). The most common grade 3/4 treatment-related adverse events in the pomalidomide arm reported in this trial were neutropenia, infections, and thrombocytopenia.²¹⁶ A post-hoc subgroup analysis of the OPTIMISMM trial evaluated outcomes in 226 patients at first relapse that had only received one prior line of therapy. Analyses were conducted by lenalidomide-refractory status, prior bortezomib exposure, and prior HCT. There were statistically significant improvements in PFS in both lenalidomide refractory (17.8 vs 9.5 months, $P = .0276$) and lenalidomide non-refractory (22.0 vs 12.0 months, $P = .0491$) patients. There were also statistically significant improvements in PFS in patients who had received prior bortezomib (17.8 vs. 12 months), and patients with (22 vs. 13.8 months) and without (16.5 vs 9.5 months) prior HCT.²¹⁷

Based on the above data, the NCCN Panel has included pomalidomide/bortezomib/dexamethasone as a category 1, preferred option preferred option for the treatment of patients with relapsed/refractory MM.

Selinexor/Bortezomib/Dexamethasone

An ongoing phase 3, randomized open label trial (BOSTON) compared selinexor/bortezomib/dexamethasone with bortezomib/dexamethasone in patients with previously treated MM (one to three prior lines of therapy, including PIs). Four hundred two patients were randomized to the selinexor/bortezomib/dexamethasone and 206 to the bortezomib/dexamethasone group. After a median follow up duration of 13.2 months in the selinexor/bortezomib/dexamethasone group, the median PFS was 13.93 months compared to a median follow up duration of 16.5 months and median PFS of 9.46 months in the bortezomib/dexamethasone group (HR 0.70; 95% CI, 0.53 – 0.93; $P=.0075$). The most frequent adverse events of grade 3-4 that were more common in the selinexor/bortezomib/dexamethasone group were thrombocytopenia (39% vs. 17%), fatigue (13% vs 1%), and anemia (16% vs 10%).²¹⁸

Based on the above data the NCCN Panel has included once weekly selinexor in combination with bortezomib and dexamethasone as a category 1, other recommended regimen option for previously treated MM

Elotuzumab/Pomalidomide/Dexamethasone

In a phase II study, patients ($n=117$) with refractory/relapsed MM and refractory to lenalidomide and a PI were randomized to receive pomalidomide/dexamethasone or elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone.²¹⁹ After a follow-up of 9.1 months, the median PFS and ORR were both more than double with elotuzumab (PFS, 10.3 months vs. 4.7; ORR, 53% vs. 26%).²¹⁹ Median OS was also significantly improved with elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone compared with pomalidomide/dexamethasone (29.8 months vs. 17.4 months; HR 0.59 (95% CI, 0.37 to 0.93; $P = .0217$).²²⁰

The NCCN Panel has included the combination of pomalidomide/dexamethasone/elotuzumab as an option for patients who have received at least two prior therapies including an IMiD and a PI.

Other Recommended Regimens for Relapse After One to Three Prior Therapies

Carfilzomib (twice weekly)/Dexamethasone

The results of the phase III ENDEAVOR trial in patients with relapsed/refractory MM treated with multiple prior lines of therapy showed a two-fold improvement in median PFS with carfilzomib/dexamethasone compared to bortezomib/dexamethasone (18.7 months vs. 9.4 months; HR, 0.53; $P < .0001$).²²¹ ORR was 77% in the carfilzomib group versus 63% in the bortezomib group; rates of CR or better were 13% and 6% and rates of VGPR were 42% and 22%, respectively. The median duration of response was 21.3 months in the carfilzomib group and 10.4 months in the bortezomib group. Adverse events (grade 3 or higher) in the carfilzomib arm compared to the bortezomib arm included hypertension (6% vs. 3%), anemia (12% vs. 9%), thrombocytopenia (10% vs. 14%), and dyspnea (5% vs. 2%). Rate of grade ≥ 2 peripheral neuropathy was 6% in the carfilzomib group and 32% in the bortezomib group.²²¹

The OS analysis showed that those treated with carfilzomib/ dexamethasone lived 7.6 months longer (median OS was 47.6 months in the carfilzomib group vs. 40 months in the bortezomib group; HR, 0.791

[95% CI, 0.648–0.964]; $P = .010$).²²² The most frequent grade 3 or worse adverse events in the carfilzomib arm compared to the bortezomib arm included hypertension (15% vs. 3%), anemia (16% vs. 10%), dyspnea (6% vs. 2%), decreased lymphocyte count (6% vs. 2%), diarrhea (4% vs. 9%), and peripheral neuropathy (1% vs. 6%).²²² Rates of thrombocytopenia, pneumonia, and fatigue were similar in both groups.²²² Based on the above phase III data, the NCCN Multiple Myeloma Panel has included the combination of carfilzomib (twice weekly) and dexamethasone as a category 1, preferred option for patients with relapsed/refractory MM.

Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone

The FDA has approved elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of patients with MM who have received one to three prior therapies. This is based on the results of the phase III trial, ELOQUENT-2. The trial randomized 646 patients (1:1) to receive either elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone alone.²²³

The rates of PFS at the end of 1 and 2 years were higher for those receiving the elotuzumab-containing regimen (68% at 1 year and 41% at 2 years) compared with those receiving lenalidomide and dexamethasone alone (57% at 1 year and 27% at 2 years).²²³ Median PFS in the group receiving the elotuzumab-containing regimen was 19.4 months versus 14.9 months in those receiving lenalidomide and dexamethasone alone (HR for progression or death in the elotuzumab group, 0.70; 95% CI, 0.57–0.85; $P < .001$) indicating a relative reduction of 30% in the risk of disease progression or death.²²³ Common grade 3 or 4 adverse events in both arms of the trial were lymphocytopenia, neutropenia, fatigue, and pneumonia. Infusion reactions occurred in 33 patients (10%) in the elotuzumab group and were grade 1 or 2 in 29 patients.²²³

Consistent with the above findings, a subset analysis of 3-year follow-up reported a reduced risk of progression by 27% with the elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone combination compared with lenalidomide/dexamethasone.²²⁴

The final results of the ELOQUENT-2 study have demonstrated that the addition of elotuzumab to lenalidomide/dexamethasone improved OS in patients with MM who received one to three prior lines of therapy (48.3 months vs. 39.6 months).²²⁵ Based on the above data and FDA approval the NCCN Panel has included elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone as a category 1 option for previously treated MM.

Ixazomib/Lenalidomide/Dexamethasone

A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase III TOURMALINE MM1 trial randomized 722 patients with relapsed and/or refractory MM to a combination of ixazomib plus lenalidomide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone alone (control group). This trial was designed based on the promising results of a phase I/II study (discussed under Other Recommended Primary Therapy Regimens for Transplant Candidates. See nccn.org).¹⁰⁶ The results of the TOURMALINE MM1 trial show a significant improvement in PFS with the ixazomib-containing regimen. After a median follow-up of almost 15 months, a 35% improvement in PFS was seen in the group treated with the ixazomib regimen compared with the control group (HR, 0.74; $P = .01$).²²⁶ Median PFS was 20.6 months in the ixazomib-treated group versus 14.7 months in the group receiving lenalidomide and dexamethasone alone. In the ixazomib-treated group versus the control group, the ORR (78% vs. 72%, $P = .035$) and CR (11.7% vs. 6.6%, $P = .019$) were also improved. Of note, patients with high-risk cytogenetics enrolled in the trial receiving ixazomib had a similar HR for PFS as the entire study population (HR, 0.596 and 0.543, respectively).²²⁶ Grade ≥ 3 adverse events were reported in 74% and 69% of patients in the ixazomib-treated and control groups, respectively. These included anemia (9% with ixazomib/lenalidomide/dexamethasone vs. 13% with lenalidomide/dexamethasone), thrombocytopenia (19% vs. 9%), and neutropenia (23% vs. 24%).²²⁶ The addition of the ixazomib/lenalidomide/dexamethasone group had a slightly higher rate of peripheral neuropathy compared to lenalidomide/dexamethasone (27% vs. 22%). Based on the results of the phase III TOURMALINE MM1 trial²²⁶ the NCCN Panel has included ixazomib/lenalidomide/dexamethasone as a category 1, preferred regimen option for previously treated MM after one to three prior therapies.

Bortezomib/Cyclophosphamide/Dexamethasone

The effects of adding an alkylating agent (such as cyclophosphamide) and a novel agent (such as lenalidomide or bortezomib) to dexamethasone have been investigated for patients with relapsed/refractory MM. The combination of bortezomib, dexamethasone, and cyclophosphamide was found to be effective in patients with relapsed/refractory MM with an acceptable toxicity profile.^{227,228} The NCCN Multiple Myeloma Panel members have included bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone as an other recommended regimen for relapsed/refractory MM after one to three prior therapies.

Bortezomib/Lenalidomide/Dexamethasone

Data from preclinical studies showed lenalidomide sensitizes myeloma cells to bortezomib and dexamethasone. The results of phase I and phase II studies show that bortezomib/lenalidomide/dexamethasone is well tolerated and active, with durable responses in heavily pretreated patients with relapsed and/or refractory MM, including patients who have had prior lenalidomide, bortezomib, thalidomide, and HCT.^{229,230} After a median follow-up of 44 months, the median

PFS was 9.5 months and median OS was 30 months (95% CI, 24–37).²³⁰ The NCCN Multiple Myeloma Panel members have included bortezomib/lenalidomide/dexamethasone as other recommended regimen for relapsed/refractory MM after one to three prior therapies.

Carfilzomib/Cyclophosphamide/Dexamethasone

Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone has been shown to be well tolerated with the toxicity profile of carfilzomib being similar to that seen in other trials.²³¹ A phase II trial (MUKfive) compared the safety and toxicity of carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone with bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone in patients with relapsed/refractory MM, who had received one prior regimen.²³¹ A higher proportion of patients receiving carfilzomib achieved VGPR or better and was non-inferior to bortezomib. Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone was well tolerated with the toxicity profile of carfilzomib being similar to that seen in other trials.²³¹ This study also included a maintenance phase and demonstrated a median PFS of 11.9 versus 5.6 months in favor of carfilzomib maintenance versus observation. Another phase II trial compared treatment with cyclophosphamide plus carfilzomib and dexamethasone to treatment with carfilzomib and dexamethasone in patients (n=197) with relapsed/refractory MM after one to three prior lines.²³² After a median follow-up of 37 months, median PFS was 19.1 with the 3-drug regimen compared to 16.6 months with the 2-drug regimen (P= .577).²³² The combination of cyclophosphamide with carfilzomib and dexamethasone did not improve outcomes significantly compared with carfilzomib and dexamethasone alone in the overall population. However, in a sub-group analysis of the lenalidomide refractory population, the addition of cyclophosphamide to carfilzomib and dexamethasone resulted in a PFS benefit of 18.4 versus 11.3 months (HR, 1.7; 95% CI, 1.1–2.7; P = .043).²³² The NCCN Panel has included carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone as treatment as an other recommended regimen for relapsed/refractory MM after one to three prior therapies.

Daratumumab/Cyclophosphamide/Bortezomib/Dexamethasone

In the LYRA study,⁹⁹ among the small cohort of patients with relapsed MM (n = 14), after 4 cycles of induction therapy ORR was 12.3% and VGPR or better was seen in 57.1% of patients.⁹⁹ The ORR after 4 induction cycles was 71.4%. The median PFS was 13.3 months (95% CI, 6.8–13.3). At 12-months, the OS rate was 54.5% (95% CI, 8.6%– 86.1%).⁹⁹ Based on this, the NCCN Panel has included daratumumab/bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone as treatment option for relapsed/refractory MM.

Elotuzumab/Bortezomib/Dexamethasone

Numerous randomized trials have shown that three-drug combinations are consistently more effective than 2-drug combinations for the treatment of MM. A phase II trial studied the effect of addition of elotuzumab to bortezomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory MM.²³³ Interim analysis results demonstrated a 28% reduction in risk of disease progression or death for patients in the elotuzumab-containing triple-drug arm compared to patients treated with bortezomib/dexamethasone (HR, 0.72; 70% CI, 0.59–0.88). Median PFS was significantly higher in the elotuzumab-containing arm (9.7 months vs. 6.9 months). After 2 years the addition of elotuzumab continued to show an efficacy benefit compared to bortezomib/dexamethasone alone with a 24% relative risk reduction in PFS (HR, 0.76; 70% CI, 0.63–0.91).²³³ Based on the above phase II trial data, the NCCN Panel has included elotuzumab/bortezomib/dexamethasone as an other recommended regimen for relapsed/refractory MM after one to three prior therapies.

Ixazomib/cyclophosphamide/dexamethasone

This regimen has been shown to be tolerable and efficacious in newly diagnosed patients.^{95,234} A phase II study evaluated this regimen in the relapsed/refractory setting in patients with a median age of 63.5 years and found that it is well tolerated. At a median follow-up of 15.2 months in the phase II study, median PFS was 14.2 months. The PFS trend with this regimen was better in patients aged 65 and older compared with those less than 65 years (median 18.7 months vs. 12.0 months; HR 0.62, P = .14).²³⁵ The NCCN Panel has included this all oral regimen under the list of “other recommended regimens” for relapsed/refractory MM.

Lenalidomide/Cyclophosphamide/Dexamethasone

A retrospective analysis to assess the efficacy of lenalidomide in combination with cyclophosphamide and dexamethasone showed that this regimen is effective in heavily pre-treated patients with manageable adverse effects.²³⁶ The NCCN Panel has included cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone treatment as an other recommended regimen for relapsed/refractory MM after one to three prior therapies.

Pomalidomide/Cyclophosphamide/Dexamethasone

A phase II study compared the combination of pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone to pomalidomide/dexamethasone in patients (n = 70) with relapsed/refractory MM who had received more than two prior therapies.²³⁷ The triple-drug combination significantly improved the ORR (≥PR, 64.7% vs. 38.9%; P = .0355). The median PFS reported was 9.5 months versus 4.4 months. There were no significant differences in adverse event reports between the treatment arms; grade 3 and 4 anemia, neutropenia,

and thrombocytopenia, respectively, were reported in 11%, 31%, and 6% of patients treated with pomalidomide/dexamethasone and 24%, 52%, and 15% of patients treated with the triplet regimen.²³⁷ Similar results were reported by a single-center retrospective study of patients (n = 20) with relapsed/refractory MM who received pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone until transplant or disease.²³⁸ Response to the triple-drug regimen was 63%, with nearly half of patients (42%) after 1 cycle with a median time to response of 3 cycles. One-year median PFS was 80.7% and 65% of patients were relapse-free.²³⁸ Based on the above phase II trial data, the NCCN Panel has included pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone as other recommended treatment option for patients with relapsed/refractory MM who have received two prior therapies, including an IMiD and a PI and disease progression on/within 60 days of completion of last therapy.

Regimens Useful In Certain Circumstances for Previously Treated MM – Early Relapse (one to three prior therapies)

Bortezomib/Liposomal Doxorubicin/Dexamethasone

Bortezomib with liposomal doxorubicin (PLD) was approved by the FDA as a treatment option for patients with MM who have not previously received bortezomib and have received at least one prior therapy. The approval was based on a priority review of data from an international phase III trial (n = 646) showing that use of the combination significantly extended the median time to disease progression compared with bortezomib alone (9.3 vs. 6.5 months).²³⁹ Median duration of response was increased from 7.0 months to 10.2 months with the combination therapy. Based on these results, the NCCN Multiple Myeloma Panel considers bortezomib with the PLD regimen as a category 1 option that is useful in certain circumstances for patients with relapsed/refractory MM.

Bortezomib/Dexamethasone

The addition of dexamethasone to bortezomib in patients with relapsed/ refractory MM who had PD during bortezomib monotherapy resulted in improvement of response in 18% to 34% of patients.²⁴⁰⁻²⁴² The NCCN Multiple Myeloma Panel members have included the bortezomib and dexamethasone regimen as an option that is useful in certain circumstances for patients with relapsed/refractory MM (category 1).

Lenalidomide/Dexamethasone

Lenalidomide combined with dexamethasone received approval from the FDA as a treatment option for patients with MM who had received at least one prior treatment. This was based on the results of two studies of a total of 692 patients randomized to receive dexamethasone either with or without lenalidomide. The primary efficacy endpoint in both studies was TTP. A pre-planned interim analysis of both studies reported that the median TTP was significantly longer in the lenalidomide arm compared to the control group.^{243,244} The updated clinical data from the pivotal North American phase III trial (MM-009) in 353 previously treated patients with MM reported increased OS and median time to disease progression in patients receiving lenalidomide plus dexamethasone compared to patients receiving dexamethasone plus placebo.²⁴⁴ Similar results were seen in the international trial MM-010.²⁴³ Patients in both of these trials had been heavily treated before enrollment. Many had three or more prior lines of therapies with other agents and more than 50% of patients had undergone HCT.^{243,244} Most adverse events and grade 3/4 adverse events were more frequent in patients with MM who received the combination of lenalidomide/dexamethasone compared to placebo and dexamethasone. Thrombocytopenia (61.5%) and neutropenia (58.8%) were the most frequently reported adverse events observed. The NCCN Multiple Myeloma Panel now considers this regimen as a category 1 option that is useful in certain circumstances for patients with relapsed/refractory MM.

Carfilzomib/Cyclophosphamide/Thalidomide/Dexamethasone:

The results of the phase I/II trial showed that this 4-drug regimen is efficacious with an ORR of 91%, with 59% achieving VGPR or greater after 4 cycles in patients with MM.²⁴⁵ The PFS and OS at 24 months (median 17.5 months) was 76% and 96%, respectively.²⁴⁵ This regimen has now been included under the list of regimens “useful in certain circumstances” for relapsed/refractory MM.

Carfilzomib (weekly)/dexamethasone

In the phase III A.R.R.O.W. trial, patients (n = 578) with relapsed and refractory MM previously treated with two or three treatments, including PI and IMiD were randomly assigned (1:1) to receive carfilzomib once a week (70 mg/m²) or twice a week (27 mg/m²). All patients received dexamethasone. The media PFS was higher in the once weekly (11.2 months) compared with those who received twice weekly carfilzomib (7.6 months; HR 0.69, 95% CI 0.54-0.83; P=.0029). The overall safety was comparable between the two groups.²⁴⁶ The NCCN panel has included this combination on the list of regimens “useful in certain circumstances” for relapsed/refractory MM.

Selinexor/daratumumab/dexamethasone

A phase Ib/II trial assessed the safety and efficacy of adding daratumumab to selinexor dexamethasone. Patients (n=34) enrolled in the trial had received three or more prior lines of therapy, including a PI and an IMiD. In daratumumab naïve patients, the ORR was 73%, with 11 VGPR, and 11 PR. The median PFS was 12.5 months. This regimen has been included under the list of regimens useful in certain circumstances for relapsed/refractory MM.

Selinexor/Carfilzomib/Dexamethasone

In a study of 32 patients who had received a median of four prior therapies were assigned to receive once weekly selinexor, carfilzomib, and dexamethasone. The ORR was 78% with a median PFS of 15 months. The most common grade 3 or higher treatment-related adverse events were thrombocytopenia (47%), nausea (6%), anemia (19%), and fatigue (9%).²⁴⁷ Another analysis of a subset of this patient population that had triple class refractory MM also showed an ORR of 66.7% with a median PFS of 13.8 months, and median OS of 33 months.²⁴⁸ This regimen has now been included under the list of regimens “useful in certain circumstances” for relapsed/refractory MM.

Venetoclax/Dexamethasone with or without Daratumumab or PI for t(11;14) Patients

A phase I study of patients (n=66) with relapsed/refractory MM who received a median of 5 prior lines of therapy studied venetoclax monotherapy and reported an ORR in 21% of patients with the response rate being higher in patients (n=30) with t(11;14) compared with those without t(11;14) (40% vs. 6%).²⁴⁹ Similar higher response rates have been found in patients with t(11;14) in real-world experience as well.²⁵⁰ An open label phase I/II study examined venetoclax/dexamethasone in heavily pretreated t(11;14) patients. In this phase II part of the study, patients had received a median of 5 prior lines of therapy. At a median follow-up of 9.2 months, the ORR was 48%, with a median TTP of 10.8 months.²⁵¹ Several prospective trials have reported on the efficacy and tolerability of venetoclax/dexamethasone containing combination regimens in relapsed t(11;14) MM. A phase I study found that venetoclax/dexamethasone in combination with daratumumab with or without bortezomib produced high rates of durable responses in patients with relapsed or refractory MM with t(11;14) translocation.²⁵² In patients with no prior treatment with carfilzomib, venetoclax/dexamethasone plus carfilzomib was found to be safe and efficacious especially in those with t(11;14) translocations.²⁵³ This finding has been supported by case studies.²⁵⁴ The NCCN Panel had included venetoclax/dexamethasone with or without daratumumab or a PI as options for patients with t(11;14) translocation.

Pomalidomide/Dexamethasone

Pomalidomide, like lenalidomide, is an analogue of thalidomide. It possesses potent immunomodulatory and significant anti-myeloma properties.²⁵⁵ A phase III, multicenter, randomized, open-label study (MM-003) conducted in Europe compared the efficacy and safety of pomalidomide and low-dose dexamethasone (n = 302) versus high-dose dexamethasone (n = 153) in patients with relapsed MM who were refractory to both lenalidomide and bortezomib.²⁵⁶ After a median follow-up of 10 months, PFS, the primary endpoint of the study, was significantly longer in patients who received pomalidomide and low-dose dexamethasone compared with those who received high-dose dexamethasone (4 months vs. 1.9 months; HR, 0.45; P < .0001).²⁵⁶ The median OS was significantly longer in the patients who received pomalidomide and low-dose dexamethasone as well (12.7 months vs. 8.1 months; HR, 0.74; P = .0285).²⁵⁶ The most common hematologic grade 3 and 4 adverse effects found to be higher with the low-dose dexamethasone compared with the high-dose dexamethasone were neutropenia and pneumonia.²⁵⁶ Other phase III studies of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in combination with other agents (eg, bortezomib) are currently ongoing (Clinical Trial ID: NCT01734928). A European multicenter, single-arm, open-label, phase IIIb trial evaluated the safety and efficacy of pomalidomide and low-dose dexamethasone in a large patient population (N = 604).²⁵⁷ The median PFS reported was 4.2 months and OS was 11.9 months. Whether the patients received prior lenalidomide or bortezomib, the PFS, OS, and ORR reported were similar.²⁵⁷ The results of this trial are consistent with those observed in the pivotal MM-003 trial.²⁵⁶ In addition, several complementary phase II studies have been published evaluating the use of pomalidomide and dexamethasone in patients with MM relapsed/refractory to lenalidomide and/or bortezomib. A phase II study investigated two different dose regimens of pomalidomide and dexamethasone in 84 patients with advanced MM. Pomalidomide (4 mg) was given orally on days 1 to 21 or continuously over a 28-day cycle, and dexamethasone (40 mg) was given orally once weekly.²⁵⁸ ORR was 35% and 34% for patients in the 21-day and 28-day groups, respectively. With a median follow-up of 23 months, median duration of response, PFS, and OS were 7.3, 4.6, and 14.9 months across both groups, respectively. All patients experienced similar adverse events in both groups. The adverse events were primarily due to myelosuppression.²⁵⁸ Another phase II trial evaluated two doses of pomalidomide 2 or 4 mg/day with dexamethasone 40 mg weekly in heavily pre-treated patients (n = 35).²⁵⁹ The ORR in the 2-mg cohort was 49% versus 43% in the 4-mg cohort. OS at 6 months was 78% and 67% in the 2- and 4-mg cohort, respectively. Myelosuppression was the most common toxicity.²⁵⁹ The FDA has approved pomalidomide for patients with MM who have received at least two prior therapies including lenalidomide and bortezomib and have demonstrated disease progression on or within 60 days of completion of the last therapy. The FDA-recommended dose and schedule of pomalidomide is 4 mg orally on days 1 to 21 of repeated 28-day cycles with cycles repeated until disease progression along with the recommendation to monitor patients for hematologic toxicities, especially neutropenia. Based on the above data, the NCCN Panel has included pomalidomide plus dexamethasone as a therapeutic option in patients who have received at least two prior therapies, including an IMiD and a PI, and have demonstrated disease progression on or within 60 days of completion of the last therapy (category 1).

Selinexor/Pomalidomide/Dexamethasone

An abstract presented at the 2021 ASCO Annual Meeting presented data from an ongoing phase I/II clinical trial that contains one arm evaluating the regimen of selinexor/pomalidomide/dexamethasone (NCT02343042). Sixty-five patients were enrolled initially in phase I with a median of three prior lines of therapy. After determining a recommended phase II dose, it was administered to 20 patients. Among these patients, the ORR was 65% and the median PFS was not reached in a median follow up of 3.9 months.²⁶⁰ Based on the above data, the NCCN Panel has included selinexor/pomalidomide/dexamethasone as a therapeutic option in patients who have received at least two prior therapies, including an IMiD and bortezomib, and have demonstrated disease progression on or within 60 days of completion of the last therapy (category 1).

Daratumumab

Daratumumab is a human IgG kappa monoclonal antibody that targets the CD38 surface protein on myeloma cells.²¹³ In a phase I/II study, patients who had received more than three lines of therapy including an IMiD and a PI or were double refractory to PI and IMiD were randomized to two different doses of daratumumab (8 mg/kg vs. 16 mg/kg). Findings from 106 patients who received 16 mg/kg noted an ORR of 29.2% in 31 patients (3 sCR, 10 VGPR, and 18 PR). The median duration of response was 7.4 months and median TTP was 3.7 months. The estimated 1-year OS rate was 65%.²¹⁴ Adverse events reported were fatigue (39.6%), anemia (33.0%), nausea (29.2%), and thrombocytopenia (25.5%). Grade 1 and 2 infusion-related reactions were seen in 42.5% of patients, mainly during first infusion. No patients discontinued the study due to infusion-related reactions.²¹⁴ Based on the above phase II results and FDA approval, the panel has added daratumumab as an option for the treatment of patients with MM who have received at least three prior lines of therapy including a PI and an IMiD or who are double refractory to a PI and IMiD.

DCEP and VTD-PACE for Aggressive MM

Patients with an aggressive relapse may need multi-drug combinations such as DCEP,²⁶¹⁻²⁶³ TD-PACE (thalidomide, dexamethasone, cisplatin, doxorubicin, high-dose cyclophosphamide, and etoposide),^{264,265} and VTD-PACE (bortezomib, thalidomide, dexamethasone, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, and etoposide)²⁶⁶⁻²⁶⁸ for effective disease control.

Preferred Regimens for Relapse After Four Prior Therapies

Currently there are three bispecific antibodies (elranatamab-bcmm, talquetamab-tgvs, and teclistamab-cqyv) and two chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapies (idecabtagene vicleucel and ciltacabtagene autoleucel) approved by the FDA and included as preferred options by the NCCN Panel for relapsed/refractory MM after at least four prior therapies including an anti-CD38 monoclonal antibody, a PI, and an IMiD.

Bispecific Antibodies:

Elranatamab-bcmm:

Elranatamab-bcmm is a bispecific T-cell engager (BiTE) that binds CD3 on T cells and to B-cell maturation antigen (BCMA) on myeloma cells. In the phase II, MagnetisMM-3 trial, patients with relapsed/refractory MM received subcutaneous elranatamab once weekly.²⁶⁹ The primary population in whom the efficacy was seen were patients (n= 123) without prior BCMA-directed therapy. The findings indicated an ORR of 61.0% (75/123) and 35.0% greater than or equal to CR. Fifty responders switched to biweekly dosing, and 40 of those (80.0%) improved or maintained their response for ≥ 6 months. Common adverse events reported were infections, cytokine release syndrome, anemia, and neutropenia. With biweekly dosing, grade 3–4 adverse events decreased from 58.6% to 46.6%.²⁶⁹

Talquetamab-tgvs:

Talquetamab is a T cell redirecting bispecific antibody targeting both GPRC5D and CD3 on T cells. In the single-arm, open-label, multicenter trial, MMY1001 (MonumentAL-1) patients (n=187) who had previously received at least four prior systemic therapies received talquetamab-tgvs subcutaneously weekly or talquetamab-tgvs biweekly until disease progression or unacceptable toxicity.²⁷⁰ The most common adverse reactions reported with weekly and biweekly dosing were cytokine release syndrome (in 77% and 80% of the patients, respectively), skin-related events (in 67% and 70%), and dysgeusia (in 63% and 57%).²⁷⁰

Teclistamab-cqyv:

Teclistamab-cqyv, similar to elranatamab-bcmm, is a BiTE that binds to CD3 on T cells and BCMA on myeloma cells. A phase I/II study examined the T-cell-redirecting bispecific antibody teclistamab-cqyv in 165 patients who had triple class refractory disease, with a median of five prior lines of therapy.²⁷¹ After a median follow up of 14.1 months, the ORR was 63% and 39.4% of patients demonstrated a CR or better. The median PFS was 11.3 months, with a median response duration of 18.4 months. Common adverse events included cytokine release syndrome in 72.1% of patients (0.6% grade 3) and grade 3 or 4 hematologic toxicity including neutropenia (64.2%), anemia (37%), and thrombocytopenia (21.2%). Infections were also common, with grade 3 or 4 infection occurring in 44.8% of patients.

CAR T-Cell Therapies:

Idecabtagene vicleucel:

Idecabtagene vicleucel is a BCMA-directed CART cell therapy. In a phase II study (n=128) patients with relapsed and refractory MM who had received at least three prior regimens (including a PI, an IMiD, and an anti-CD38 antibody) received idecabtagene vicleucel. Patients had received a median of 6 previous regimens for MM and 94% had received HCT. In this population of heavily pretreated patients, after a median 13 months follow up, 73% of patients demonstrated response, with 33% having a CR or better. The median time to response was 1 month and median time to a CR or better was 2.8 months. High response rates (> 50%) were found in several examined subgroups including older patients, patients with high-risk cytogenetic abnormalities, penta-refractory disease, and high tumor burden. Adverse events at grade 3 or 4 were common and included neutropenia (91%), anemia (70%), and thrombocytopenia (63%). Twenty eight patients were retreated with idecabtagene vicleucel following disease progression and 21% demonstrated a second response. Grade 3 or 4 adverse events were common and were reported in 99% of patients. The most common adverse events were related to hematologic toxicity such as neutropenia (89%), anemia (60%), and thrombocytopenia (52%). Infections (69%) and cytokine release syndrome (84%) were also common treatment related adverse events, although the incidence of grade 3 or higher cytokine release syndrome was lower (5%).²⁷² The NCCN Panel has included idecabtagene vicleucel as an option for patients who have received at least four prior therapies, including an anti-CD38 monoclonal antibody, a PI, and an IMiD.

Ciltacabtagene autoleucel:

Ciltacabtagene autoleucel is another BCMA directed CAR T-cell therapy. The CARTITUDE-1 trial (n=97) was an open label phase Ib/II study that looked to assess the safety and efficacy of ciltacabtagene autoleucel in patients with relapsed or refractory MM who had received three or more previous lines of therapy (including an IMiD, PI, and anti-CD38 antibody).²⁷³ The median amount of prior therapies was six. After a median 12.4 months of follow up, the ORR was 97%, with 67% of patients achieving sCR. The PFS rate was 77% with an 89% OS rate. Adverse events included neutropenia in 95% of patients and anemia in 68%. Other common adverse events included thrombocytopenia (60%), leukopenia (61%), and lymphopenia (50%). Cytokine release syndrome also occurred in 95% of patients. There were six deaths due to treatment related adverse events.²⁷³ A follow up analysis at 18 months showed that responses were durable; 18-month PFS and OS rates were 66.0% and 80.9% respectively, with no new observed safety signals.²⁷⁴

Other Recommended Regimens for Relapse After Three Prior Therapies

Bendamustine

In a trial by Knop and colleagues, 31 patients who had experienced relapse after autologous transplantation were enrolled to receive increasing doses of bendamustine.²⁷⁵ The ORR was 55%, with a median PFS of 26 weeks for all patients and 36 weeks for patients who received higher doses of bendamustine (90–100 mg/m²). The toxicity was mild and mainly hematologic. A retrospective analysis of 39 patients has reported that bendamustine is effective and tolerable in patients with advanced progressive MM, with an ORR of 36%.²⁷⁶ The ECOG studied treatment with high-dose cyclophosphamide in patients with poor-risk features who had disease that was refractory to prior chemotherapy.²⁷⁷ The ORR reported was 43% (29% response rate in patients refractory to prior therapy with cyclophosphamide).²⁷⁷ Bendamustine is currently a treatment option for relapsed/refractory MM.

Bendamustine/Bortezomib/Dexamethasone

A phase II study evaluated bendamustine/bortezomib/dexamethasone administered over six 28-day cycles and then every 56 days for 6 more cycles in patients (n = 75; median age 68 years) with relapsed/refractory MM treated with multiple prior therapies and not refractory to bortezomib. The PR rate was 71.5% (16% CR, 18.5% VGPR, 37% partial remission). At 12-month follow-up, median TTP was 16.5 months, and 1-year OS was 78%.²⁷⁸

Bendamustine/carfilzomib/dexamethasone

A multicenter trial evaluated combination therapy with bendamustine/carfilzomib/and dexamethasone in 63 patients with relapsed/refractory MM (with at least two lines of prior therapy). Fifty two percent of patients achieved a PR or better and 32% achieved a VGPR or better. After a median follow up of 22 months, the median PFS was 11.6 months with a median OS of 30.4 months. The most common adverse events of grade 3 or higher included lymphopenia (29%), neutropenia (25%), and thrombocytopenia (22%).²⁷⁹ The NCCN Panel has included carfilzomib in combination with bendamustine and dexamethasone as a treatment option for relapsed/refractory MM.

Bendamustine/Lenalidomide/Dexamethasone

A multicenter phase I/II trial investigated the combination of bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone as treatment for patients (n = 29) with relapsed/refractory MM.²⁸⁰ PR was seen in 52% (n = 13) of patients, with VGPR in 24% (n = 6) of patients. The median PFS in the trial was 6.1 months (95% CI, 3.7–9.4 months), and the one-year PFS rate was 20% (95% CI, 6%–41%).²⁸⁰ The NCCN Panel has included lenalidomide in combination with bendamustine and dexamethasone as a treatment option for relapsed/refractory MM.

High Dose or Fractionated Cyclophosphamide

Studies have reported that high-dose cyclophosphamide or hyperfractionated cyclophosphamide is efficacious particularly in patients needing immediate disease control who have received multiple prior treatments.^{281,282} Therefore the NCCN Panel has included high dose or fractionated cyclophosphamide as an option for relapsed/refractory MM.

Selinexor/Dexamethasone:

Selinexor in combination with dexamethasone was studied in a phase IIb trial (STORM) in patients with relapsed/refractory MM.²⁸³ The patients in the trial had multiple prior therapies and were refractory to IMiDs (lenalidomide and pomalidomide), PIs (bortezomib and carfilzomib), and the CD38 antibody daratumumab. A total of 122 patients were included in the intent-to-treat population. PR or better was observed in 26% of patients (95% CI, 19–35 with sCR in 2%, VGPR in 5%, and PR in 20% of the patients). The most common adverse events reported during treatment were thrombocytopenia in 73% of the patients, fatigue in 73%, nausea in 72%, and anemia in 67%. Based on the above results, the NCCN Panel has included selinexor/dexamethasone under other recommended options for patients with relapsed/refractory MM who have received at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least two PI, at least two immunomodulatory agents, and an anti-CD38 monoclonal antibody.²⁴⁷

Regimens Useful in Certain Circumstances for Relapse After Four Prior Therapies

Belantamab Mafodotin-blmf

Belantamab mafodotin-blmf is a BCMA antibody, conjugated to a microtubule disrupting agent—monomethyl auristatin—via a stable, protease resistant linker. It is the first in its class. In the open-label phase II trial (DREAMM-2), belantamab mafodotin was evaluated in patients whose MM was refractory to multiple agents. Responses were seen in approximately one-third of patients.²⁸⁴ The most common grade 3/4 adverse events in the safety population were keratopathy, thrombocytopenia, and anemia.²⁸⁴ In November 2022, it was announced that belantamab mafodotin-blmf is being withdrawn as it did not meet the primary end point of having a superior PFS compared to pomalidomide/dexamethasone in the DREAMM-3 trial (HR 1.03; 95% CI, 0.72–1.47). The PFS with belantamab mafodotin-blmf was 11.2 months compared with 7 months for pomalidomide plus dexamethasone, however this was not statistically significant. Since, patients already receiving belantamab mafodotin-blmf and those enrolled on the FDA Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) program have been able to continue to receive the drug through a compassionate use program. There are other ongoing trials with belantamab mafodotin-blmf, the NCCN Panel has included this as an option useful in certain circumstance for those after 4 prior therapies (including a PI, an IMiD, and an anti-CD38 monoclonal antibody).

Referenzen

99. Yimer H, Melear J, Faber E, et al. Daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in newly diagnosed and relapsed multiple myeloma: LYRA study. *Br J Haematol* 2019;185:492502. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30828799>.
197. Chari A, Martinez-Lopez J, Mateos MV, et al. Daratumumab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2019;134:421-431. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31113777>.
198. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2020;396:186-197. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32682484>.
199. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, openlabel, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022;23:65-76. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34871550>.
200. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:2361-2371. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34097854>.
201. Sonneveld P, Zweegman S, Cavo M, et al. Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone As Second-line Therapy for Lenalidomide-refractory Multiple Myeloma. *Hemasphere* 2022;6:e786. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36204691>.
202. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 2017;130:974-981. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28637662>.
203. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:801812. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34087126>.

204. Siegel DS, Schiller GJ, Samaras C, et al. Pomalidomide, dexamethasone, and daratumumab in relapsed refractory multiple myeloma after lenalidomide treatment. *Leukemia* 2020;34:3286-3297. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32376855>.
205. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394:2096-2107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31735560>.
206. Dimopoulos MA, Leleu X, Moreau P, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis. *Leukemia* 2021;35:562-572. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32444867>.
207. Voorhees PM, Suman VJ, Tuchman SA, et al. A phase I/II study of ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone for lenalidomide and proteasome inhibitor refractory multiple myeloma (Alliance A061202). *Am J Hematol* 2021;96:1595-1603. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34559902>.
208. Krishnan AY, Kapoor P, Palmer J, et al. A phase I/II study of ixazomib (Ix) pomalidomide (POM) dexamethasone (DEX) in relapsed refractory (R/R) multiple myeloma: Initial results. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34:8008-8008. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.8008.
209. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:1319-1331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27705267>.
210. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia* 2020;34:1875-1884. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32001798>.
211. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142-152. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25482145>.
212. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754-766. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557302>.
213. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:1207-1219. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26308596>.
214. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1551-1560. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26778538>.
215. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20:509-518. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32482541>.
216. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:781-794. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31097405>.
217. Dimopoulos M, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): outcomes by prior treatment at first relapse. *Leukemia* 2021;35:1722-1731. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32895455>.
218. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396:1563-1573. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33189178>.
219. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2018;379:1811-1822. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30403938>.
220. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Final Overall Survival Analysis From the Randomized Phase II ELOQUENT-3 Trial. *J Clin Oncol* 2023;41:568-578. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35960908>.
221. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17:27-38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26671818>.

222. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1327-1337. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28843768>.
223. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:621-631. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26035255>.
224. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol* 2017;178:896-905. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28677826>.
225. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. *Blood Cancer J* 2020;10:91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32887873>.
226. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;374:1621-1634. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27119237>.
227. Davies FE, Wu P, Jenner M, et al. The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone induces high response rates with comparable toxicity to velcade alone and velcade plus dexamethasone. *Haematologica* 2007;92:1149-1150. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17650451>.
228. Kropff M, Bisping G, Schuck E, et al. Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007;138:330-337. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17614819>.
229. Richardson PG, Weller E, Jagannath S, et al. Multicenter, phase I, dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009;27:5713-5719. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786667>.
230. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood* 2014;123:1461-1469. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24429336>.
231. Yong KL, Hinsley S, Auner HW, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with cyclophosphamide and dexamethasone followed by carfilzomib maintenance for patients with multiple myeloma after one prior therapy: results from a multicenter, phase II, randomized, controlled trial (MUKfive). *Haematologica* 2021;106:2694-2706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33910333>.
232. Puertas B, Gonzalez-Calle V, Sureda A, et al. Randomized phase II study of weekly carfilzomib 70 mg/m² and dexamethasone with or without cyclophosphamide in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients. *Haematologica* 2023;108:2753-2763. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37102598>.
233. Jakubowiak A, Offidani M, Pegourie B, et al. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. *Blood* 2016;127:2833-2840. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27091875>.
234. Kumar SK, Buadi FK, LaPlant B, et al. Phase 1/2 trial of ixazomib, cyclophosphamide and dexamethasone in patients with previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2018;8:70. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30061664>.
235. Kumar SK, Grzasko N, Delimpasi S, et al. Phase 2 study of all-oral ixazomib, cyclophosphamide and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2019;184:536-546. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30460684>.
236. Morgan GJ, Schey SA, Wu P, et al. Lenalidomide (Revlimid), in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (RCD), is an effective and tolerated regimen for myeloma patients. *Br J Haematol* 2007;137:268-269. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17408469>.
237. Baz RC, Martin TG, 3rd, Lin HY, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood* 2016;127:2561-2568. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26932802>.
238. Garderet L, Polge E, Gueye mS, et al. Pomalidomide, Cyclophosphamide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Retrospective Single Center Experience. *Blood* 2015;126:1858-1858. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.1858.1858>.
239. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007;25:3892-3901. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17679727>.
240. Mikhael JR, Belch AR, Prince HM, et al. High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a global phase 3b expanded access program. *Br J Haematol* 2009;144:169-175. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19036114>.

241. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004;127:165-172. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15461622>.
242. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica* 2006;91:929-934. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818280>.
243. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-2132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18032762>.
244. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133-2142. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18032763>.
245. Mikhael JR, Reeder CB, Libby EN, et al. Phase Ib/II trial of CYKLONE (cyclophosphamide, carfilzomib, thalidomide and dexamethasone) for newly diagnosed myeloma. *Br J Haematol* 2015;169:219-227. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25683772>.
246. Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19:953-964. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29866475>.
247. Gasparetto C, Schiller GJ, Tuchman SA, et al. Once weekly selinexor, carfilzomib and dexamethasone in carfilzomib non-refractory multiple myeloma patients. *Br J Cancer* 2022;126:718-725. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34802051>.
248. Schiller GJ, Tuchman SA, Callander N, et al. Once Weekly Selinexor, Carfilzomib and Dexamethasone (XKd) in Triple Class Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 2022;140:10050-10053. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-158011>.
249. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood* 2017;130:2401-2409. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29018077>.
250. Basali D, Chakraborty R, Rybicki L, et al. Real-world data on safety and efficacy of venetoclax-based regimens in relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Br J Haematol* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32012228>.
251. Kaufman JL, Gasparetto C, Schjesvold FH, et al. Targeting BCL-2 with venetoclax and dexamethasone in patients with relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Am J Hematol* 2021;96:418-427. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33368455>.
252. Bahlis NJ, Baz R, Harrison SJ, et al. Phase I Study of Venetoclax Plus Daratumumab and Dexamethasone, With or Without Bortezomib, in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma With and Without t(11;14). *J Clin Oncol* 2021;39:3602-3612. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34388020>.
253. Costa LJ, Stadtmauer EA, Morgan G, et al. Phase 2 Study of Venetoclax Plus Carfilzomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 2018;132:303. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497119363529>.
254. Abuelgasim KA, Alherz N, Alhejazi A, Damla M. Venetoclax in combination with carfilzomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma harboring t(11,14)(q13;q32): two case reports and a review of the literature. *J Med Case Rep* 2020;14:54. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32321588>.
255. Gorgun G, Calabrese E, Soydan E, et al. Immunomodulatory effects of lenalidomide and pomalidomide on interaction of tumor and bone marrow accessory cells in multiple myeloma. *Blood* 2010;116:3227-3237. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20651070>.
256. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1055-1066. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24007748>.
257. Dimopoulos MA, Palumbo A, Weisel K, et al. Safety and efficacy in the stratus (MM-010) trial, a single-arm phase 3b study evaluating pomalidomide + low-dose dexamethasone in patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. *Vol. 124;* 2014:80-80. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/80>.
258. Leleu X, Attal M, Arnulf B, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myelome 2009-02. *Blood* 2013;121:1968-1975. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23319574>.

259. Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood* 2011;118:2970-2975. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21690557>.
260. White D, Chen C, Baljevic M, et al. Oral selinexor, pomalidomide, and dexamethasone (XPd) at recommended phase 2 dose in relapsed refractory multiple myeloma (MM). *Journal of Clinical Oncology* 2021;39:8018-8018. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8018.
261. Lazzarino M, Corso A, Barbarano L, et al. DCEP (dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, and cisplatin) is an effective regimen for peripheral blood stem cell collection in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:835-839. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11781643>.
262. Dadaridou M, Papanicolaou X, Maltesas D, et al. Dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin (DCEP) for relapsed or refractory multiple myeloma patients. *J BUON* 2007;12:4144. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17436400>.
263. Griffin PT, Ho VQ, Fulp W, et al. A comparison of salvage infusional chemotherapy regimens for recurrent/refractory multiple myeloma. *Cancer* 2015;121:3622-3630. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26149422>.
264. Lee CK, Barlogie B, Munshi N, et al. DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol* 2003;21:2732-2739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860952>.
265. Srikanth M, Davies FE, Wu P, et al. Survival and outcome of blastoid variant myeloma following treatment with the novel thalidomide containing regime DT-PACE. *Eur J Haematol* 2008;81:432-436. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18691254>.
266. Buda G, Orciuolo E, Galimberti S, et al. VDT-PACE As salvage therapy for heavily pretreated MM patients. *Blood* 2013;122:5377-5377. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.5377.5377>.
267. Andoh S, Togano T, Itoi S, et al. Efficacy and Safety of VTD-PACE Regimen in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2017;17:e57. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2017.03.104>.
268. Lakshman A, Singh PP, Rajkumar SV, et al. Efficacy of VDT PACElike regimens in treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Am J Hematol* 2018;93:179-186. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29067723>.
269. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med* 2023;29:2259-2267. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37582952>.
270. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-CellRedirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2022;387:2232-2244. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36507686>.
271. Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2022;387:495-505. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35661166>.
272. Munshi NC, Anderson LD, Jr., Shah N, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2021;384:705-716. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33626253>.
273. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 2021;398:314-324. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34175021>.
274. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, et al. Updated Results from CARTITUDE-1: Phase 1b/2 Study of Ciltacabtagene Autoleucel, a B-Cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 2021;138:549-549. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497121025416>.
275. Knop S, Straka C, Haen M, et al. The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. *Haematologica* 2005;90:1287-1288. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16154860>.
276. Michael M, Bruns I, Bolke E, et al. Bendamustine in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Med Res* 2010;15:13-19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159666>.
277. Lenhard RE, Jr., Oken MM, Barnes JM, et al. High-dose cyclophosphamide. An effective treatment for advanced refractory multiple myeloma. *Cancer* 1984;53:1456-1460. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6697291>.
278. Offidani M, Corvatta L, Maracci L, et al. Efficacy and tolerability of bendamustine, bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed-refractory multiple myeloma: a phase II study. *Blood Cancer J* 2013;3:e162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24270324>.
279. Gay F, Gunther A, Offidani M, et al. Carfilzomib, bendamustine, and dexamethasone in patients with advanced multiple myeloma: The EMN09 phase 1/2 study of the European Myeloma Network. *Cancer* 2021;127:3413-3421. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34181755>.

280. Lentzsch S, O'Sullivan A, Kennedy RC, et al. Combination of bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BLD) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma is feasible and highly effective: results of phase 1/2 open-label, dose escalation study. *Blood* 2012;119:4608-4613. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22451423>.
281. Rivell GL, Brunson CY, Milligan L, et al. Effectiveness and safety of high-dose cyclophosphamide as salvage therapy for high-risk multiple myeloma and plasma cell leukemia refractory to new biological agents. *Am J Hematol* 2011;86:699-701. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21630309>.
282. Shank BR, Primeaux B, Yeung EK, et al. Hyperfractionated Cyclophosphamide and Dexamethasone Alone or in Combination with Daratumumab and/or Carfilzomib for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: A Single-Center Retrospective Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2023;23:279-290. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36797154>.
283. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al. Oral SelinexorDexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2019;381:727-738. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31433920>.
284. Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, MS-74 randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:207-221. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31859245>.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2024) am 01.07.2024

#	Suchfrage
1	[mh "Multiple Myeloma"]
2	((multiple OR (plasma NEXT cell*)) AND (myeloma OR myelomas)):ti,ab,kw
3	((Kahler NEXT disease*) OR myelomatos*s):ti,ab,kw
4	{OR #1-#3}
5	#4 with Cochrane Library publication date from July 2019 to present

Systematic Reviews in PubMed am 01.07.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mj]
2	(multiple[tiab] OR plasma-cell[tiab] OR "plasma cells"[tiab]) AND (myeloma[tiab] OR myelomas[tiab])
3	((("Kahler Disease*" [tiab]) OR myelomatosis[tiab]) OR myelomatoses[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of

#	Suchfrage
	science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	((#5) AND ("2019/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 01.07.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mj]
2	(multiple[tiab] OR plasma-cell[tiab] OR "plasma cells"[tiab]) AND (myeloma[tiab] OR myelomas[tiab])
3	((("Kahler Disease*" [tiab]) OR myelomatosis[tiab]) OR myelomatoses[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	((((#5) AND ("2019/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp])))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 01.07.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

- National Cancer Institute (NCI)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Huang ZY, Jin XQ, Liang QL, Zhang DY, Han H, Wang ZW.** Efficacy and safety of daratumumab in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2023;102(38):e35319.
 2. **Kiss S, Gede N, Hegyi P, Nagy B, Deak R, Dembrovsky F, et al.** Addition of daratumumab to multiple myeloma backbone regimens significantly improves clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sci Rep* 2021;11(1):21916.
 3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-035OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2022. [Zugriff: 01.07.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
 4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-035OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2022. [Zugriff: 01.07.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Leitlinienreport_1.0.pdf.
 5. **Moraes FCA, Sano VKT, Lôbo AOM, Kelly FA, Morbach V, Pasqualotto E, et al.** Efficacy and safety of anti-cd38 monoclonal antibodies in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Pers Med* 2024;14(4).
 6. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Multiple myeloma: NCCN clinical practice guidelines in oncology; Version 04.2024 [online]. 04.2024. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 01.07.2024]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
 7. **Noori M, Fayyaz F, Rezaei N.** 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.
 8. **Yang TL, Lin C, Ho CL, Huang TC, Wu YY, Jhou HJ, et al.** Progression-free survival efficacy in refractory/relapsed multiple myeloma among elderly patients: a systematic review. *Life (Basel)* 2023;13(12):2259.
 9. **Ye L, Zhou F, Cheng D, Xie M, Yan X, Xue Y, et al.** Efficacy and safety of anti-CD38 monoclonal antibodies in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Front Oncol* 2023;13:1240318.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-173

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Datum	3. September 2024

Indikation
Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
Das Kollektiv der Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind, ist heterogen. Das ist zum einen durch die biologische und klinische Vielfalt der Grundkrankheit, zum anderen durch die Erfahrungen aus den vorherigen Therapien bedingt. Empfohlen wird: - Ciltacabtagen Autoleucel oder - Pomalidomid / Bortezomib / Dexamethason (PVd) oder - Bortezomib oder Carfilzomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (VCd / KCd) oder - Selinexor / Bortezomib / Dexamethason (SVd) oder - Daratumumab oder Isatuximab / Pomalidomid / Dexamethason (DaraPd, Isa Pd) oder - Daratumumab oder Isatuximab / Carfilzomid / Dexamethason (DaraKd, IsaKd) oder - Daratumumab / Bortezomib / Dexamethason (DaraVd) oder - Elranatamab oder Teclistamab oder Talquetamab. Aufgrund des Fehlens direkter Vergleiche zwischen den empfohlenen Therapieoptionen erfolgt die individuelle Entscheidung nach ärztlicher Maßgabe, insbesondere unter Berücksichtigung von Komorbidität, Vortherapien und Patientenpräferenz.

Fragestellung

Die Fragestellung ist sehr weit gefasst und umfasst formal auch Pat. nach multiplen Vorthérapien. Wir haben uns auf das Kollektiv der Pat. mit Lenalidomid-Refraktärität beschränkt.

Stand des Wissens

Beim rezidierten / refraktären Multiplen Myelom r/r MM bestehen derzeit sehr viele Therapieoptionen [1, 2]. Die meisten der empfohlenen Kombinationen wurden in den Zulassungsstudien gegenüber älteren Therapiestandards, aber nicht gegeneinander verglichen. Die den Empfehlungen zugrunde liegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

Ciltacabtagen Autoleucel (Cilta-Cel)

Ciltacabtagen Autoleucel (Cilta-Cel) ist ein Anti-BCMA-CAR-T-Zellprodukt. Es ist ab dem ersten Rezidiv zugelassen für Pat., die zuvor mit einem Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor behandelt wurden, die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und die gegenüber Lenalidomid refraktär sind.

Die Empfehlung zum Einsatz von Cilta-Cel in dieser Indikation beruht auf der Studie CARTITUDE-4 bei Pat. mit r/r MM nach 1-3 Vorthérapien. In CARTITUDE-4 führte Cilta-Cel gegenüber einer Therapie mit PVd (Pomalidomid / Bortezomib / Dexamethason) oder DPd (Daratumumab / Pomalidomid / Dexamethason) zur Steigerung der Remissionsrate $\geq$ CR 21,8 auf 73,1% ($p < 0,001$), zur Steigerung der Rate MRD-negativer Pat. von 15,6 auf 60,6% ($p < 0,001$) und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,26; $p < 0,001$). Die Daten zur Gesamtüberlebenszeit sind noch unreif. Ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) trat bei 76,1% der Pat. auf. 17% der Pat. hatten neurologische Nebenwirkungen (ICANS), die meisten im CTCAE Grad 1 oder 2. Nach Cilta-Cel wird keine Erhaltungstherapie durchgeführt [3].

Pomalidomid / Bortezomib / Dexamethason (PVd)

Die Kombination Pomalidomid / Bortezomib / Dexamethason (PVd) Daratumumab ist zugelassen nach mindestens einer Vorbehandlung, darunter Lenalidomid. In der OPTIMISM-Studie führte PVd gegenüber Bortezomib / Dexamethason zur signifikanten Steigerung der Remissionsrate $\geq$ VGPR von 45,7 auf 81,5%, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,58; $p < 0,001$) und zur Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapie, nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [4, 5]. Schwere unerwünschte Ereignisse traten mit 57 vs 42% häufiger im Pomalidomid-Arm auf. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die häufiger im Pomalidomid-Arm auftraten, waren Neutropenie (42%) und Infektionen (31%). Venöse thrombembolische Ereignisse traten bei 11,2% der Pat. im Pomalidomid-Arm gegenüber 2,6% im Kontrollarm auf.

Bortezomib oder Carfilzomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (VCd / KCd)

Bortezomib ist in Kombination mit Dexamethason bei Pat. zugelassen, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. Carfilzomib ist in

Kombination mit Dexamethason allein zur Behandlung von Pat. indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

In einer in Deutschland bei nicht vorbehandelten Pat. durchgeführten Phase-III-Studie zum Vergleich von Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (VCd) gegenüber Bortezomib / Doxorubicin / Dexamethason führte VCd zu einer Remissionsrate $\geq$ VGPR von 37,0%. VCd war dem Anthrazyklinhaltigen Schema nicht unterlegen. Häufigste Nebenwirkung im Grad 3/4 war Leukozytopenie / Neutropenie bei 35,2% der Pat. [6]. In einer Phase-II-Studie mit 414 Pat. fand sich kein Unterschied in den Remissionsraten zwischen Pat. mit günstiger oder ungünstiger Zytogenetik [7].

In der ENDEAVOR-Studie zeigte sich die Kombination Carfilzomib / Dexamethason gegenüber der Kombination Bortezomib / Dexamethason hinsichtlich Ansprechrate mit 77% vs 63%, Erreichen einer VGPR mit 54% vs 29%, einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit 18,7 vs 9,4 Monate sowie des Gesamtüberlebens mit 47,6 vs 40 Monaten überlegen [8]. In einer spanischen Phase-II-Studie verlängerte die Hinzunahme von Cyclophosphamid das progressionsfreie Überleben, insbesondere bei lenalidomidrefraktären Pat. mit 18,4 vs 11,3 Monaten ($p=0,043$) [9].

Carfilzomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (KCd) führte bei vorbehandelten Pat. in der MUKfive – Studie gegenüber Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (VCd) zu einer höheren Remissionsrate $\geq$ VGPR von 40,2 vs 31,9% (nicht unterlegen). Das Neuropathie-Risiko war höher im Bortezomib-Arm, kardiale Komplikationen traten nur im Carfilzomib-Arm auf [10].

Selinexor / Bortezomib / Dexamethason (SVd)

Die Kombination Selinexor / Bortezomib / Dexamethason (SVd) ist zugelassen für Pat. mit r/r MM, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. Selinexor blockiert Exportin 1 (XPO1). In der Zulassungsstudie BOSTON führte SVd gegenüber Bortezomib / Dexamethason zur Erhöhung der Remissionsrate $\geq$ VGPR von 32,4 auf 44,6% und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,71; $p=0,0075$). Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert. Häufigste Nebenwirkungen im Selinexor-Arm waren Übelkeit, Thrombozytopenie und Fatigue [11].

Daratumumab – Isatuximab / Pomalidomid / Dexamethason (DaraPd / IsaPd)

Daratumumab ist zugelassen in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei Pat. mit r/r MM, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren, oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten. Isatuximab ist zugelassen in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei Pat. mit r/r MM, die mindestens zwei vorangegangene Therapie einschl. einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben.

In der APOLLO-Studie führte Daratumumab / Pomalidomid / Dexamethason gegenüber Pomalidomid / Dexamethason zur Steigerung der Remissionsrate $\geq$ VGPR von 20,0 auf 49,6% und zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit in der Gesamtstudie (HR 0,63; $p=0,0018$), das mediane Gesamtüberleben konnte von 23,7 auf 34,4 Monate verlängert werden. Unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten bei 88,0% der Patient*innen im DaraPd-Arm vs 85,6% der Pat.

im Kontrollarm auf. Häufigste unerwünschte Ereignisse waren Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie. Im Daratumumab-Arm traten häufiger Pneumonien auf [12, 13].

In der ICARIA-MM-Studie führte Isatuximab / Pomalidomid / Dexamethason gegenüber Pomalidomid / Dexamethason zur Steigerung der Remissionsrate $\geq$ VGPR von 8,3 auf 31,8% und zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,60; $p=0,0010$). Die Gesamtüberlebenszeit wurde ebenfalls verlängert, aber nicht statistisch signifikant (HR 0,69; $p=0,0613$). Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten bei 91% der Pat. im IsaPD vs 76% der Pat. im Pomalidomid/Dexamethason-Arm auf. Dabei traten im Isatuximab-Arm u. a. häufiger Neutropenie und febrile Neutropenie auf [14, 15].

Daratumumab – Isatuximab / Carfilzomib / Dexamethason (DaraKd, IsaKd)

Daratumumab und Isatuximab sind jeweils zugelassen in Kombination mit Carfilzomib / Dexamethason bei Pat. mit r/r MM, die bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.

In der CANDOR-Studie führte Daratumumab / Carfilzomib / Dexamethason gegenüber Carfilzomib / Dexamethason zur Steigerung der Remissionsrate $\geq$ VGPR von 49 auf 69% und zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,63; $p=0,0027$), nicht der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,76; $p=0,118$). Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten bei 82% der Patient*innen im Carfilzomib/Daratumumab/Dexamethason vs 74% der Patient*innen im Carfilzomib/Dexamethason-Arm auf. Dabei traten im Daratumumab-Arm häufiger Thrombozytopenie, Diarrhoe, Infekte der oberen Luftwege und Fatigue auf. Die Herzinsuffizienzrate aller Schweregrade lag unter Daratumumab / Carfilzomib / Dexamethason bei 9,4%, unter Carfilzomib / Dexamethason bei 11,2% [16, 17].

In der IKEMA-Studie führte Isatuximab / Carfilzomib / Dexamethason gegenüber Carfilzomib / Dexamethason zur Steigerung der Rate von Pat. ohne minimale Resterkrankung von 13,0 auf 29,6% sowie zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,53; $p=0,0013$), nicht der Gesamtüberlebenszeit [18]. Dabei traten im Isatuximab-Arm u. a. häufiger Infektionen, Pneumonie, Stoffwechselstörungen und psychiatrische Erkrankungen auf. Die Herzinsuffizienzrate lag in den beiden Studienarmen bei 8,5 bzw. 7,4%.

Daratumumab / Bortezomib / Dexamethason (DaraVd)

Daratumumab ist zugelassen in Kombination mit Bortezomib / Dexamethason (DaraVd) Pat. mit r/r MM, die bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.

In der CASTOR-Studie führte Daratumumab / Bortezomib / Dexamethason gegenüber Bortezomib / Dexamethason zur Steigerung der Remissionsrate $\geq$ VGPR von 27,5 auf 60,2%, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,31; $p<0,0001$) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,74; $p=0,0075$) [20, 21]. Besonders relevant bei Bortezomib ist das Neuropathie-Risiko, es kann durch subkutane statt intravenöser Gabe gesenkt werden.

Elranatamab

Eltranatamab ist ein bispezifischer, Anti-BCMA-gerichteter Antikörper. Er ist zugelassen als Monotherapie für Pat., die mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen anti-CD38-Antikörper. Eltranatamab wird in fixer Dosierung gegeben.

Basis ist die Phase-II-Studie MagnetisMM-3. In der Zulassungsstudie führte Eltranatamab zu einer Ansprechrate $\geq$ CR von 51,9% in der Gesamtpopulation und von 61,0% in der Kohorte ohne BCMA-gerichtete Vortherapie. Das mediane progressionsfreie Überleben in der Gesamtpopulation lag bei 10,0 Monaten, der Median der Gesamtüberlebenszeit bei 17,3 Monaten. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 90,9% der Pat. auf. Am häufigsten waren Neutropenie, Anämie und Infektionen. Ein CRS aller Schweregrade trat bei 58,8% der Pat. auf, bei einem Pat. im Schweregrad 3. Ein ICANS wurde bei 4,3% der Pat. dokumentiert [22].

Teclistamab

Teclistamab ist ein bispezifischer, Anti-BCMA-gerichteter Antikörper. Er ist zugelassen als Monotherapie für Pat., die mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen anti-CD38-Antikörper. Eltranatamab wird in gewichtsadaptierter Dosierung gegeben.

Basis ist die Phase I/II-Studie MajesTEC-1. Teclistamab führte zu einer Ansprechrate $\geq$ CR von 63%, zu einem medianen progressionsfreien von 11,3 Monaten und einem Median der Gesamtüberlebenszeit von 18,3 Monaten. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 94,5% der Pat. auf. Im Vordergrund stand die hämatologische Toxizität. Ein CRS aller Schweregrade trat 72,1% der Pat. auf, ein ICANS bei 14,5% [23].

Talquetamab

Talquetamab ist ein bispezifischer, Anti- GPRC5D-gerichteter Antikörper. Er ist zugelassen als Monotherapie für Pat., die mindestens 3 Vortherapien erhalten haben, einschl. eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers. Talquetamab wird in gewichtsadaptierter Dosierung gegeben.

Basis der Zulassung war die Phase I/II-Studie MonumentAL-1 mit unterschiedlichen Kohorten in Bezug auf Applikation (subkutan wöchentlich vs zweiwöchentlich) und Dosierungen (405 µg/kg vs 800 µg/kg). Die Remissionsraten beider getesteten Dosierungsstufen lagen bei 74 vs 70%, davon erreichten 33 bzw 40% mindestens eine Komplettremission. Das mediane PFÜ lag bei 7,5 vs 11,2 Monaten. Ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) aller Schweregrade trat bei 79% bzw 75% der Pat. auf, schwere Grad 3/4 CRS oder Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrome (ICANS) wurden nicht beobachtet. Weitere nicht hämatologische Nebenwirkungen waren Geschmacksveränderungen in 72% bzw 71%, der Patienten, Nagelveränderungen in 57% bzw 73% und Hautveränderungen in 40% bzw 30%, diese waren zumeist in Grad 1/2 und nach Absetzen reversibel. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 87% und 86% der Pat. auf. Am häufigsten waren dies Neutropenie (31% bzw 21%), Anämie (32% bzw 25%), sowie Infektionen bei 22% bzw 20% [24].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt.

Referenzliste

1. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-035OL%20KF.html>
2. Kortüm M et al.: Multiples Myelom, Onkopedia 2024, Publikation 10/2024
3. San Miguel 2023, DOI: [10.1056/NEJMoa2303379](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303379)
4. Richardson 2019, DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30152-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30152-4)
5. Beksac 2023, 20th International Myeloma Society Annual Meeting; September 28, 2023; Athens, GR
6. Mai 2015, DOI: [10.1038/leu.2015.80](https://doi.org/10.1038/leu.2015.80)
7. Einsele 2017, <https://doi.org/10.1111/bjh.14920>
8. Dimopoulos 2016, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00464-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00464-7)
9. Puertas 2023, <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.282490>
10. Yong 2021, DOI: [10.3324/haematol.2021.278399](https://doi.org/10.3324/haematol.2021.278399)
11. Grosicki 2020, DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32292-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32292-3)
12. Dimopoulos 2021, DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00128-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00128-5)
13. Dimopoulos 2023, DOI: [10.1016/S2352-3026\(23\)00218-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00218-1)
14. Attal 2019, DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32556-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32556-5)
15. Richardson Haematologica 2024, DOI: [10.3324/haematol.2023.284325](https://doi.org/10.3324/haematol.2023.284325)
16. Dimopoulos 2020, DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30734-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30734-0)
17. Usmani 2023, DOI: [10.1182/bloodadvances.2023010026](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010026)
18. Moreau 2021, DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00592-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00592-4)
19. Martin 2023, DOI: [10.1038/s41408-023-00797-8](https://doi.org/10.1038/s41408-023-00797-8)
20. Palumbo 2016, DOI: [10.1056/NEJMoa1606038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038)
21. Sonneveld 2023, DOI: [10.1200/JCO.21.02734](https://doi.org/10.1200/JCO.21.02734)
22. Lesokhin 2023, DOI: [10.1038/s41591-023-02528-9](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02528-9)
23. Moreau 2022, DOI: [10.1056/NEJMoa2203478](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203478),
24. Chari 2022, DOI: [10.1056/NEJMoa2204591](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204591)