

# Tragende Gründe

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

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

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

Vom 17. August 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels.....</b>	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ciltacabtagen autoleucel (Carvykti) gemäß Fachinformation.....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise.....	4
2.1.3	Befristung und Geltungsdauer des Beschlusses.....	11
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	12
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>13</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>14</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten.....</b>	<b>14</b>
<b>2.5</b>	<b>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.....</b>	<b>18</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung.....</b>	<b>19</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf.....</b>	<b>19</b>

## 1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

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

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

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

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

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

Ciltacabtagen autoleucel zur Behandlung des 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.

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

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

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

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

---

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ciltacabtagen autoleucel (Carvykti) gemäß Fachinformation**

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. August 2023):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ciltacabtagen autoleucel wie folgt bewertet:

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

Begründung:

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

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

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

### *Studie CARTITUDE-1*

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

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

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

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

Im Dossier wurde der präspezifizierte Datenschnitt vom 11.01.2022 vorgelegt.

### *Studie LocoMMotion*

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

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

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

### *Studie CARTITUDE-4*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Indirekter Vergleich zwischen CARTITUDE-1 und LocoMMotion*

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier zur Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator basierend auf Daten der einarmigen, offenen Phase Ib/II-Studie CARTITUDE-1 und der prospektiven, nicht-interventionellen Studie LocoMMotion dargestellt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens

wurden ergänzende Analysen unter Berücksichtigung des finalen Datenschnittes der Studie LocoMMotion sowie der randomisierten kontrollierten Studie CARTITUDE-4 vorgelegt.

Im Dossier wurden Auswertungen nach verschiedenen Adjustierungsmethoden (unadjustiert, Propensity Score-basierte Gewichtung für Average Treatment Effect on Treated (ATT)- und Average Treatment Effect (ATE)-Ansatz, Propensity Score Matching) mit einem Hauptadjustierungsset und einem Sensitivitätsadjustierungsset vorgelegt.

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

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

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

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

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

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

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

Insgesamt ist eine ausreichende Balanciertheit zwischen den Studienpopulationen nicht gegeben.

Dies zeigt sich insbesondere bei den gewichteten Analysen (u.a. ATE-Analyse). Mit dem Ziel potenzielles Confounding aufzuheben, wurden hierbei Pseudopopulationen erzeugt. Für die ATE-Analyse wurden als Folge der Gewichtung 126 bzw. 136 Personen (von 124 aus der Studie CARTITUDE-1 bzw. 110 aus der Studie LocoMMotion) in das Hauptadjustierungsset eingeschlossen. Anhand der vorgelegten Unterlagen kann nicht abschließend beurteilt

werden, inwiefern sich die erzeugten Pseudopopulationen von der Gesamtpopulation unterscheiden und ob sich die Ergebnisse für die Pseudopopulationen auf die Gesamtpopulation übertragen lassen. Bezogen auf die Balanciertheit zeigen sich für 4 der 12 herangezogenen Confounder inadäquate SMDs (standardisierte Mittelwertsdifferenz). Die Balanciertheit wird daher als nicht ausreichend erachtet.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Zu den Endpunkten der Studie CARTITUDE-1:*

##### Mortalität

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



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

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das PFS ist in der Studie CARTITUDE-1 definiert als Zeit von der Infusion mit Ciltacabtagen autoleucel bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG), basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren, oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patientinnen und Patienten, die keine dokumentierte Krankheitsprogression aufweisen und am Leben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert, bevor sie eine nachfolgende Anti-Myelom Therapie erhalten.

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

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

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

#### *Gesamtansprechrage*

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

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

Die Gesamtansprechrage wird als primärer Endpunkt der Studie ergänzend dargestellt.

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

#### *EQ-5D-VAS*

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

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

### *Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30*

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

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

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

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

### Lebensqualität

#### *Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30*

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

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

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

#### *Einzelitems des EORTC QLQ-MY20*

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

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

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

### Nebenwirkungen

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

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

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

### Gesamtbewertung

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

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

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

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

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

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

### Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

### **2.1.3 Befristung und Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Ciltacabtagen autoleucel findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA

die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

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

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

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

#### *Auflagen der Befristung:*

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

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

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

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

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

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

Ciltacabtagen autoleucel wurde zugelassen als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Für die Nutzenbewertung liegen Daten der einarmigen Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1 sowie ein indirekter Vergleich ohne Brückenkompator zwischen der Studie CARTITUDE-1 und der

prospektiven, nicht-interventionellen Studie LocoMMotion vor. Im Stellungnahmeverfahren legt der pharmazeutische Unternehmer zudem gepoolte Analysen der Studien CARTITUDE-1 und CARTITUDE-4 im Vergleich zur Studie LocoMMotion sowie ergänzend Daten aus der randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie CARTITUDE-4 vor.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Carvykti (Wirkstoff: Ciltacabtagen autoleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Juni 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_de.pdf)

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

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

Ciltacabtagen autoleucel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden.

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

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

### **2.4 Therapiekosten**

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

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

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

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

#### Behandlungsdauer:

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

#### Verbrauch:

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

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					
Ciltacabtagene Autoleucel	≤ 100 kg: 0,5 – 1 x 10 <sup>6</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg	0,5 – 1 x 10 <sup>6</sup> /kg	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel
	> 100 kg: 0,5 – 1 x 10 <sup>8</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen	0,5 – 1 x 10 <sup>8</sup> /kg			

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

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

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

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2023

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

### *Vorbehandelnde Chemotherapie zur Lymphozytendepletion*

Das Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid<sup>2</sup> (300 mg/m<sup>2</sup> = 570 mg) und Fludarabin<sup>2</sup> (30 mg/m<sup>2</sup> = 57 mg), erfolgt täglich über 3 Tage, wobei die Infusion von Ciltacabtagene Autoleucel 5 bis 7 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

### *Prämedikation*

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

<sup>3</sup> Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.



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

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
<i>Chemotherapie zur Lymphodepletion</i>							
Cyclophosphamid <sup>2</sup> 300 mg/m <sup>2</sup> (= 570 mg) 1 x täglich intravenös über 3 Tage							
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	84,41 €	2,00 €	9,25 €	73,16 €	3	73,16 €
Fludarabin <sup>2</sup> 30 mg/m <sup>2</sup> (= 57 mg) 1 x täglich intravenös über 3 Tage							
Fludarabin 2 ml à 25mg/ml	1 IFK	118,50 €	2,00 €	5,09 €	111,41 €	3	668,46 €
<i>Prämedikation</i>							
Paracetamol 1 x 500 mg – 1 x 1 000 mg	10 TAB x 500 mg	2,96 €	0,22 €	0,19 €	2,55 €	1	0,25 €
	10 TAB x 1000 mg	3,32 €	0,19 €	0,16 €	2,97 €	1	0,30 €
Diphenhydramin 1 x 25 mg – 1 x 50 mg	20 UTA x 25 mg	3,70 €	0,15 €	0,13 €	3,42 €	1	0,34 €
	20 TAB x 50 mg	4,38 €	0,17 €	0,14 €	4,07 €	1	0,41 €
<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>							
Hepatitis-B-Virus-(HBV)-Antikörper (GOP-Ziffer 32614)		-			5,90 €	1	5,90 €
Hepatitis-C-Virus-(HCV)-Antikörper (GOP-Ziffer 32618)		-			9,80 €	1	9,80 €
Humanes Immundefizienz-		-			4,45 €	1	4,45 €

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)							
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten; UTA = überzogene Tabletten							

### Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

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

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

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4. Verfahrensablauf**

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 26. Juni 2023 statt.

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

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

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

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

## Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 17. August 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken