

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ciltacabtagene Autoleucel (CARVYKTI®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	29
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	33
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Gesamtschau der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens	23
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	33
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	34

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Darstellung des Prozesses zur Identifizierung relevanter Confounder	14
Abbildung 1-2: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, CARTITUDE 1 vs. LocoMMotion; Naive Analyse	16
Abbildung 1-3: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, CARTITUDE 1 vs. LocoMMotion; Adjustierte Analyse, Propensity Score basierte Gewichtung gemäß ATT-Ansatz	17

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Events of Special Interest
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATE	Average Treatment Effects (durchschnittlicher Behandlungseffekt)
ATT	Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten)
BCMA	B-Cell Maturation Antigen
bzw.	beziehungsweise
CAR	Chimärer Antigen Rezeptor
CAR-T	Chimärer Antigen Rezeptor T-Zell
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC	European Organization for the Research and Treatment of Cancer
EORTC-QLQ	European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EQ-5D	EuroQol Five Dimensions Questionnaire
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten)
IMiD	Immunomodulatory Drug (Immunmodulierende Substanz)
inkl.	inklusive
KI	Konfidenzintervall
PI	Proteasom-Inhibitor
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
sCR	Stringent Complete Response
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UE	Unerwünschtes Ereignis
vs.	versus

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag GmbH (örtlicher Vertreter)
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag International NV
Anschrift:	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ciltacabtagene Autoleucel
Handelsname:	CARVYKTI®
ATC-Code:	L01XL05
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	50111
Pharmazentralnummer (PZN)	17594593
ICD-10-GM-Code	C90.00 C90.01
Alpha-ID	I21328 I31059

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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.	Decision Date: 25. Mai 2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom, mindestens drei Vortherapien	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Daratumumab, Elotuzumab, Panobinostat, Dexamethason, Prednisolon, Prednison, pegyliertem liposomalen Doxorubicin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Melphalan, Carmustin, Vincristin und Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der Vortherapie sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission als belegt. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise gemäß § 5 Absatz 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Dazu zieht Janssen die benannte Vergleichstherapie als Komparator für die im vorliegenden Dossier dargestellten vergleichenden Analysen heran.

Die Janssen-Cilag GmbH (im Folgenden Janssen) nahm am 13.12.2018, am 07.06.2019 sowie am 11.06.2021 für den Wirkstoff Ciltacel in der Indikation erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom nach § 8 AM-NutzenV drei Beratungsgespräche beim G-BA in Anspruch (Vorgangsnummern 2019-B-220, 2019-B-081,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

2021-B-098). Der G-BA führte dort jeweils für das benannte Anwendungsgebiet die Vergleichstherapie auf.

Für erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei vorherige Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen Anti-CD38-Antikörper, die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, wurde folgende Vergleichstherapie benannt:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Daratumumab, Elotuzumab, Panobinostat, Dexamethason, Prednisolon, Prednison, pegyliertem liposomalem Doxorubicin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Melphalan, Carmustin, Vincristin und Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der Vortherapie sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Evidenzgrundlage und Adjustierung für Confounder

Zur Beantwortung der Fragestellung nach dem medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Ciltacel wird eine vergleichende Analyse unter Verwendung der zulassungsbegründenden, einarmigen Phase 1b/2 Studie CARTITUDE-1 und der prospektiven, nicht-interventionellen, einarmigen Studie LocoMMotion emuliert. Dabei handelt es sich um nicht-randomisierte, vergleichende Evidenz, welche an den im IQWiG Rapid Report *Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V* beschriebenen Anforderungen zu messen ist.

Empfohlen wird die theoretische Konzipierung einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT), die zur Untersuchung der zugrundeliegenden Fragestellung geeignet wäre (Emulation of Target Trial). Deren Eigenschaften sollen bei der Generierung des für den nicht-randomisierten Vergleich heranzuziehenden Datensatzes nachgebildet werden. Zu berücksichtigende Komponenten bei der Nachbildung einer Zielstudie umfassen folgende Studiendesignaspekte:

- Einschlusskriterien
- Zu untersuchende Behandlungen
- Behandlungszuweisung
- Beobachtungsdauer
- Endpunkte
- Interessierender Vergleich
- Analyseplan

Im Hinblick auf jede dieser Komponenten wird für die vorliegende vergleichende Evidenz aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion evaluiert, inwiefern eine RCT-ähnliche Situation emuliert werden kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleichende Analysen, die auf nicht-randomisierten Daten basieren, sollen auf sogenannte Confounder untersucht werden. Als Confounder werden Störgrößen bezeichnet, welche die Zielgröße unabhängig beeinflussen und gleichzeitig mit der Exposition (im Folgenden „Behandlung“) assoziiert sind, wobei sie keine Konsequenz der Behandlung darstellen. Confounding kann zu einer verzerrten Schätzung führen, da der Effekt der Störgröße auf die Zielgröße den interessierenden Zusammenhang zwischen Behandlung und Zielgröße überlagert („konfundiert“ von lat. *confundere*: vermengen, verwechseln). Eine relevante Verzerrung der Analyseergebnisse wird induziert, wenn die zu vergleichenden Behandlungsgruppen sich im Hinblick auf die Ausprägung relevanter Confounder unterscheiden. Wenn die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen nicht durch Randomisierung gewährleistet ist, ist es notwendig, relevante Confounder zu identifizieren.

Die Identifikation von Confoundern erfolgte in mehreren Schritten. Zunächst wurden im Anwendungsgebiet Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben, den patientenberichteten Gesundheitszustand bzw. die patientenberichtete Symptomatik, die Verträglichkeit und die Behandlung mittels einer systematischen Literaturrecherche identifiziert. In einem weiteren Schritt wurden medizinische Experten im Rahmen halbstrukturierter Interviews konsultiert. Schließlich erfolgte die Synthese der Ergebnisse der Literaturrecherche und der Experteninterviews. Die folgenden Schritte orientieren sich an dem Vorgehen gemäß Hernan et al. und Rothman et al.. Ein Einflussfaktor stellt einen Confounder für die vergleichende Analyse dar, wenn drei Kriterien erfüllt sind: Es muss eine Assoziation sowohl mit dem betrachteten Endpunkt als auch mit der Behandlung bestehen (a), der Einfluss muss als hinreichend stark und sicher eingestuft werden (b) und es müssen Zusammenhänge mit anderen Variablen und deren Ausprägung in der Analysepopulation beachtet werden (c). Die Identifizierung der Confounder wird gemäß der Kriterien a) bis c) anhand der Literaturrecherche und der Expertenkonsultation durchgeführt. Aus der Gesamtheit aller identifizierten Confounder werden die relevanten Confounder ausgewählt. Als relevant eingestuft werden Confounder, deren Einfluss von mindestens 3 Experten als sicher bzw. sehr sicher und stark bzw. sehr stark eingestuft wurde. Insgesamt werden zwölf Confounder als relevant eingestuft und in das Adjustierungsset aufgenommen. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse werden darüber hinaus alle 21 identifizierten Confounder in das Adjustierungsset eingeschlossen. Einen Überblick über das Vorgehen zeigt Abbildung 1-1. Im Folgenden werden die einzelnen Schritte detailliert beschrieben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

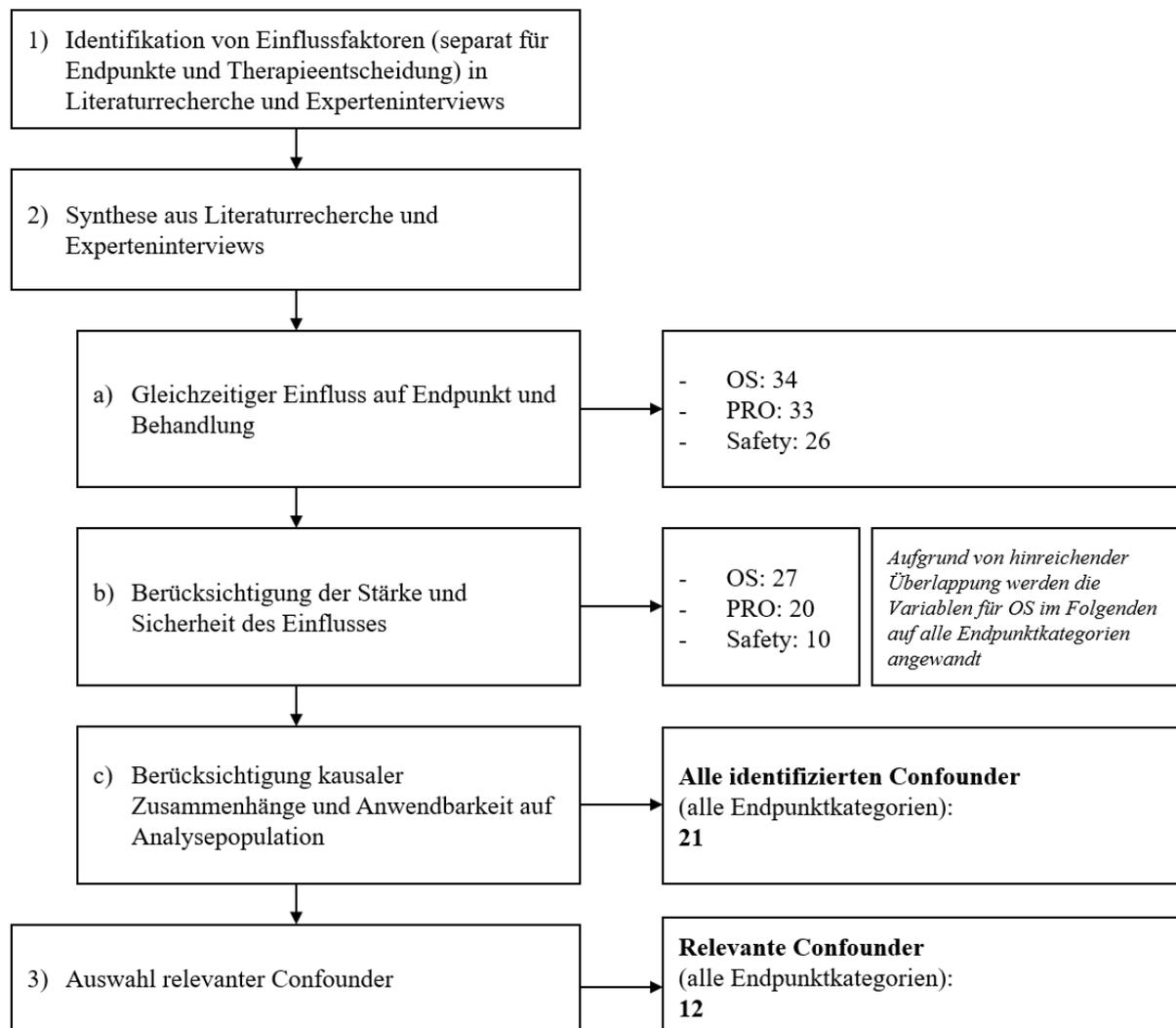


Abbildung 1-1: Darstellung des Prozesses zur Identifizierung relevanter Confounder

Zur Adjustierung für Confounding wird eine Propensity Score-basierte Gewichtung angewendet. Propensity Scores beschreiben die Wahrscheinlichkeit jedes Studienteilnehmers, in Abhängigkeit der Ausprägung potenzieller Störgrößen dem Interventionsarm (anstatt dem Kontrollarm) zugeordnet zu werden. Patienten des Kontrollarms (LocoMMotion) werden basierend auf ihren Propensity-Scores gewichtet, um Strukturgleichheit mit dem Interventionsarm (CARTITUDE-1) herzustellen (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten, ATT-Ansatz). Im Sinne der Target-Trial-Emulation wird mit dem ATT-Ansatz eine Analysepopulation generiert, welche innerhalb einer theoretisch konzipierten RCT, die zur Untersuchung der zugrundeliegenden Fragestellung geeignet ist, eingeschlossen worden wäre.

Um die Robustheit der vergleichenden Analyse gegenüber alternativen Adjustierungsmethoden und dem erweiterten Adjustierungsset zu prüfen, werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Zudem werden die Ergebnisse der nicht-adjustierten (naiven) vergleichenden Analyse

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

betrachtet. Konsistente Ergebnisse tragen dabei zur Erhöhung der Aussagekraft der Nachweise bei.

Bei der Betrachtung der Patientencharakteristika zeigt sich, dass sich die Populationen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion vor Gewichtung überlappen, jedoch verschiedene Verteilungen im Hinblick auf die Ausprägungen von Patientencharakteristika aufweisen. Unter Berücksichtigung der spezifischen Behandlungsmodalitäten von Ciltacel sowie den Vorgaben der Fachinformation resultiert eine charakteristische Zielpopulation für Ciltacel, welche in der Studie CARTITUDE-1 abgebildet ist. Die Studie LocoMMotion umfasst indessen ein Patientenkollektiv, welches ausschließlich die Anforderungen des zugelassenen Anwendungsgebietes hinsichtlich Vorbehandlung und Refraktärität widerspiegelt. Die individuell zu beurteilende medizinische Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie (CAR: Chimärer Antigen Rezeptor) ist hiervon nicht zwangsläufig abgedeckt, sodass Strukturungleichheiten hinsichtlich spezieller Patientencharakteristika und eine hieraus resultierende distinkte Verteilung der Propensity Scores zwischen den Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion erwartbar sind. Diese können mittels Adjustierung adressiert werden. Da die versorgungs- und damit bewertungsrelevante Population von Ciltacel lediglich Patienten umfasst, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind, stellt eine Adjustierung gemäß ATT-Ansatz das geeignetste Vorgehen dar, um einen Therapieeffekt zu quantifizieren.

Ergebnisse Nutzenkategorie Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* zeigt sich sowohl in der naiven Analyse als auch in der mittels Propensity Score-basierter Gewichtung gemäß ATT-Ansatz adjustierten Analyse ein signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Die Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen verschiedener Sensitivitätsanalysen. Tabelle 1-7 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Zudem ist die mediane Überlebenszeit beider Behandlungsarme in Form von Kaplan-Meier Kurven in Abbildung 1-2 (naive Analyse) und Abbildung 1-3 (adjustierte Analyse, Propensity Score-basierte Gewichtung gemäß ATT-Ansatz) dargestellt.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Analysemethode	HR [95%-KI]; p-Wert
Naive Analyse	0,30 [0,20; 0,46] p<0,0001
Propensity Score basierte Gewichtung gemäß ATT-Ansatz	0,24 [0,16; 0,38] p<0,0001
<i>Sensitivitätsanalysen</i>	
Propensity Score basierte Gewichtung gemäß ATT-Ansatz (alternatives Adjustierungssset)	0,22 [0,14; 0,34] p<0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Multivariable Regression	0,29 [0,17; 0,49] p<0,0001
Propensity Score basierte Gewichtung gemäß ATE-Ansatz mit Trunkierung	0,28 [0,18; 0,43] p<0,0001
Propensity Score basierte Gewichtung gemäß ATE-Ansatz mit Trimmung	0,27 [0,16; 0,46] p<0,0001
Propensity Score basiertes Matching	0,27 [0,15; 0,51] <0,0001
Abkürzungen: ATE: Average Treatment Effects (durchschnittlicher Behandlungseffekt); ATT: Average Treatment Effect on the Treated (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall	

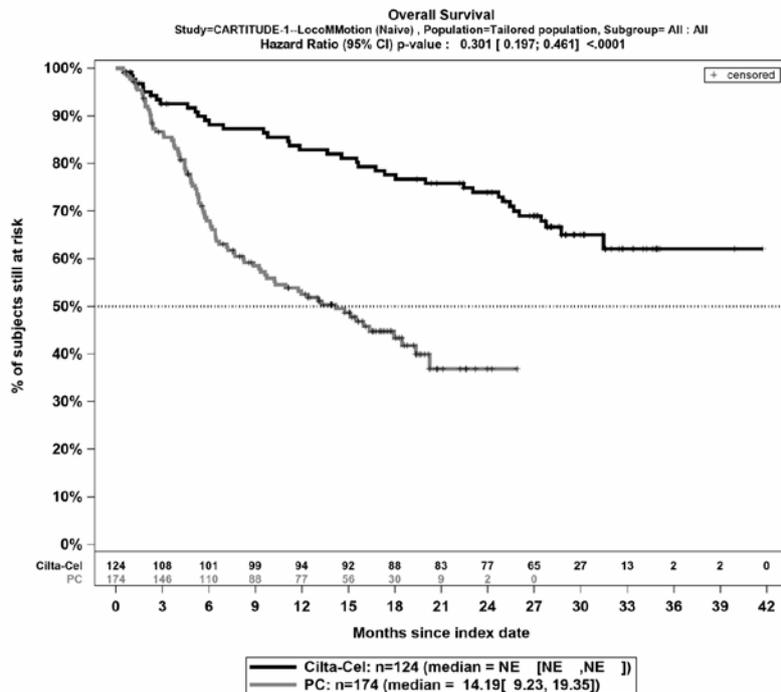


Abbildung 1-2: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, CARTITUDE 1 vs. LoCoMMotion; Naive Analyse

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

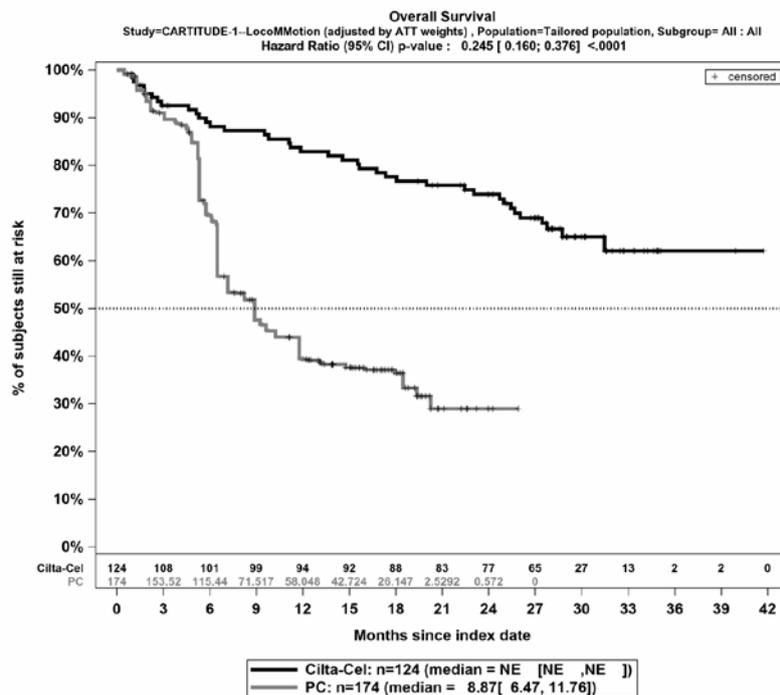


Abbildung 1-3: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, CARTITUDE 1 vs. LoCoMMotion; Adjustierte Analyse, Propensity Score basierte Gewichtung gemäß ATT-Ansatz

Ergebnisse Nutzenkategorie Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* zeigt sich sowohl in der naiven Analyse (HR=0,25 [0,17; 0,35]; p<0,0001) als auch in der mittels Propensity Score-basierter Gewichtung gemäß ATT-Ansatz adjustierten Analyse (HR=0,17 [0,12; 0,24]; p<0,0001) ein signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie.

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls

Für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls* zeigt sich sowohl in der naiven Analyse (HR=0,24 [0,17; 0,34]; p<0,0001) als auch in der mittels Propensity Score-basierter Gewichtung gemäß ATT-Ansatz adjustierten Analyse (HR=0,15 [0,10; 0,21]; p<0,0001) ein signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie.

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt *EQ-5D VAS* zeigt sich für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung sowohl in der naiven Analyse (HR=0,43 [0,23; 0,82]; p=0,0097) als auch in der mittels Propensity Score-basierter Gewichtung gemäß ATT-Ansatz adjustierten Analyse (HR=0,30

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

[0,16; 0,57]; $p=0,0002$) ein signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie.

EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen

Für den Endpunkt *EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen* zeigt sich für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung sowohl in der naiven Analyse als auch in der mittels Propensity Score-basierter Gewichtung gemäß ATT-Ansatz adjustierten Analyse ein signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie in der Skala *Schmerz* (naiv: HR=0,47 [0,28; 0,77]; $p=0,0029$; ATT: HR=0,37 [0,22; 0,60]; $p<0,0001$). Zusätzlich zeigt sich in der mittels Propensity Score-basierter Gewichtung gemäß ATT-Ansatz adjustierten Analyse ein signifikanter Unterschied in der Skala *Obstipation* (HR=0,51 [0,26; 0,99]; $p=0,0480$).

EORTC-QLQ-MY20 – Items der Symptomskalen

Für den Endpunkt *EORTC-QLQ-MY20 – Items der Symptomskalen* zeigt sich für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung sowohl in der naiven Analyse als auch in der mittels Propensity Score-basierter Gewichtung gemäß ATT-Ansatz adjustierten Analyse kein signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie.

Ergebnisse Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität***EORTC-QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen***

Für den Endpunkt *EORTC-QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* zeigt sich für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung sowohl in der naiven Analyse als auch in der mittels Propensity Score-basierter Gewichtung gemäß ATT-Ansatz adjustierten Analyse ein signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie in der Skala *Emotionale Funktion* (naiv: HR=0,30 [0,14; 0,61]; $p=0,0010$; ATT: HR=0,20 [0,10; 0,41]; $p<0,0001$). Zusätzlich zeigt sich in der naiven Analyse ein signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel in der Skala *Kognitive Funktion* (HR=0,56 [0,33; 0,96]; $p=0,0351$).

EORTC-QLQ-MY20 – Items der Funktionsskalen

Für den Endpunkt *EORTC-QLQ-MY20 – Items der Funktionsskalen* zeigt sich für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung sowohl in der naiven Analyse als auch in der mittels Propensity Score-basierter Gewichtung gemäß ATT-Ansatz adjustierten Analyse ein signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie in den Items *Gedanken an die Erkrankung* (naiv: HR=0,18 [0,08; 0,43]; $p<0,0001$; ATT: HR=0,12 [0,05; 0,28]; $p<0,0001$), *Besorgnis über das Sterben* (naiv: HR=0,15 [0,06; 0,39]; $p<0,0001$; ATT: HR=0,08 [0,03; 0,20]; $p<0,0001$) und *Besorgnis über den Gesundheitszustand in der Zukunft* (naiv: HR=0,42 [0,20; 0,88]; $p=0,0220$; ATT: HR=0,23 [0,11; 0,48]; $p<0,0001$).

Ergebnisse Nutzenkategorie Verträglichkeit

Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch den adjustierten Analysen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *jeglichen unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* unter Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie.

Unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC und PT

In der Kategorie *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von unerwünschten Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* und den zugehörigen PT *Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie Lymphopenie und Febrilen Neutropenie*, der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* und der zugehörigen PT *Pneumonie*, der SOC *Stoffwechsel und Ernährungsstörungen* und den zugehörigen PT *Hypophosphatämie und Hyponatriämie*, der SOC *Untersuchungen* und den zugehörigen PT *Aspartataminotransferase erhöht und Gamma-Glutamyltransferase erhöht*, der SOC *Gefäßkrankungen* und der zugehörigen PT *Hypertonie*, der SOC *Erkrankungen des Nervensystems*, der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* und der PT *Ermüdung* aus der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*.

In der Kategorie *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von unerwünschten Ereignissen der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* und der SOC *Erkrankungen des Immunsystems* und der zugehörigen PT *Zytokin-Freisetzungssyndrom*.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Sowohl in der naiven vergleichenden Analyse als auch den adjustierten Analysen der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Zytokin-Freisetzungssyndromen* und *Neurotoxizitäten* der Kategorie *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* unter Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Es zeigt sich kein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von *Tumorlysesyndromen* oder *Sekundärmalignomen* unter Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom, mindestens drei Vortherapien	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Mortalität

Das Multiple Myelom ist eine bösartige, häufig aggressiv verlaufende Krebserkrankung. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist eines der zentralen Therapieziele in der Behandlung des Multiplen Myeloms.

In der naiven vergleichenden Analyse der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion zeigt sich in der naiven Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie (HR=0,30 [0,20; 0,46]; p=0,0001). Die Ausprägung des vorliegenden Effektes wird durch die Größe des Effektschätzers sowie Präzision des zugehörigen Konfidenzintervalls deutlich und erlaubt eine belastbare Quantifizierung des Therapieeffektes von Ciltacel in der gegebenen Zielpopulation. Mithilfe der adjustierten vergleichenden Analyse (Propensity Score-basierte Gewichtung gemäß ATT-Ansatz) kann darüber hinaus etwaige Verzerrung minimiert und die Quantifizierbarkeit des Therapieeffektes von Ciltacel unterstrichen werden. In der adjustierten Analyse ist das Risiko zu versterben unter Behandlung mit Ciltacel um 75% geringer als unter Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie (HR=0,25 [0,16; 0,38]; p<0,0001). Die mediane Überlebenszeit ist unter Behandlung mit Ciltacel nach 28,55 Monaten Nachbeobachtungszeit nicht erreicht und wird damit im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mindestens verdreifacht (NE vs. 8,87 Monate). Die Ergebnisse der durchgeführten umfassenden Sensitivitätsanalysen sind in Ausprägung und Präzision des Effektes durchweg konsistent und unterstützen damit die Belastbarkeit der vorliegenden Evidenz zum Gesamtüberleben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Überlebenszeitverlängerung des hier beobachteten Ausmaßes ist im vorliegenden Anwendungsgebiet bislang unerreicht. Angesichts der weit fortgeschrittenen und stark vorbehandelten Erkrankung der Patienten im Anwendungsgebiet, stellt der Effekt von Ciltacel auf das Gesamtüberleben eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer dar. Insgesamt liegt somit eine nachhaltige und gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet ergibt sich für die Nutzenkategorie Mortalität ein **erheblicher Zusatznutzen**.

Morbidität

In der Gesamtschau zeigt sich in der Nutzenkategorie Morbidität eine Überlegenheit von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie. Die Einleitung einer nachfolgenden Therapie kann unter Behandlung mit Ciltacel signifikant verzögert werden. Dies bildet ein therapiefreies Intervall bei gleichzeitiger Krankheitsstabilität ab, ein Therapieziel, welches unter Behandlung mit bislang verfügbaren Therapieoptionen nicht erreicht werden konnte. Schwerwiegende, bedrohliche Symptome, welche die Einleitung einer nachfolgenden Therapie notwendig machen, werden verzögert bzw. verhindert. Unterstützend zeigt sich im Hinblick auf sämtliche Ansprechparameter die signifikante Überlegenheit von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie. Zusätzlich wird eine bestätigte Verschlechterung im Hinblick auf den patientenberichteten Gesundheitszustand und patientenberichtete Symptomatik signifikant verzögert. Für die patientenberichteten Endpunkte liegt aufgrund der vorliegenden Verzerrung auf Endpunktebene eine mäßige Ergebnissicherheit vor. Aus den übrigen Endpunkten der Nutzenkategorie Morbidität lassen sich belastbare Aussagen ableiten. Es zeigt sich eine sehr hohe Konsistenz zwischen den Ergebnissen der naiven vergleichenden Analyse sowie verschiedenen adjustierten Analysen, was die Belastbarkeit der vorliegenden Auswertungen bestätigt, und eine Quantifizierung des Zusatznutzens erlaubt. Insgesamt ergibt sich für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet in der Nutzenkategorie Morbidität ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Gesamtschau zeigt sich in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, dass die bestätigte Verschlechterung im Hinblick auf das Funktionsniveau, den Gesundheitszustand und weitere relevante, myelomassoziierte Funktionen, welche die Lebensqualität beeinträchtigen, unter Behandlung mit Ciltacel signifikant verzögert wird. Das Vorliegen der Unterschiede zugunsten von Ciltacel in dem gegebenen Ausmaß kann nicht allein durch Zufallseffekte erklärt werden und deutet auf einen Vorteil durch Ciltacel in der Nutzenkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hin. Angesichts der mäßigen Ergebnissicherheit aufgrund der vorliegenden Verzerrung auf Endpunktebene kann jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifiziert werden. Für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet ergibt sich für die Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

Sowohl bei der Betrachtung der Gesamtraten der Verträglichkeit als auch auf Ebene der SOC und PT und den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse zeigen sich signifikante Unterschiede zuungunsten der Behandlung mit Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie. Die charakteristischen unerwünschten Ereignisse unter Behandlung mit Ciltacel sind in der Regel nur von kurzer Dauer und ziehen zumeist keine langfristigen Komplikationen nach sich. Bei den beobachteten unerwünschten Ereignissen handelt es sich um spezifische Nebenwirkungen von CAR-T-Zelltherapien, welche mit dem Wirkmechanismus einhergehen und unmittelbar nach der Infusion erwartet werden. Somit verringert sich das Risiko für unerwünschte Ereignisse nach einmaligem Überwinden in den ersten Tagen und Wochen nach der Infusion deutlich. Ein hohes Maß an Sensibilisierung für Anzeichen und Erfahrung des medizinischen Personals in der Behandlung der unerwünschten Ereignisse minimieren das Risiko für einen schweren Verlauf in der Versorgungsrealität.

Gesamtschau

Für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten“ kann eine statistisch signifikante Überlebenszeitverlängerung in bislang unerreichtem Ausmaß erzielt werden. Außerdem ergibt sich ein therapierelevanter Nutzen durch das Erreichen eines therapiefreien Intervalls bei gleichzeitiger Krankheitsstabilität und die Verhinderung bzw. Verzögerung schwerer bzw. schwerwiegender Symptome. Die sehr hohe Konsistenz zwischen den Effektschätzern und deren Effektstärke und Präzision in der naiven vergleichenden Analyse sowie in den verschiedenen adjustierten Analysen bestätigen die Belastbarkeit der vorliegenden Auswertungen und erlauben eine Quantifizierung des Zusatznutzens. Die unerwünschten Ereignisse sind im Allgemeinen nur von kurzer Dauer, lassen sich in der Versorgungsrealität durch sensibles Monitoring und adäquate Behandlung kontrollieren und können daher nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen.

Die Verlängerung der Überlebenszeit ist in der Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms als wichtigstes Therapieziel anzusehen. Insbesondere in hinteren Therapielinien beim Vorliegen einer mehrfach refraktären Erkrankung ergibt sich diesbezüglich ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf, den die Behandlung mit Ciltacel adressiert. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz ergibt sich für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet ein **erheblicher Zusatznutzen** für Ciltacel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie.

Die nachfolgende Tabelle 1-9 fasst das Ausmaß des Zusatznutzens von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie auf Endpunktebene für die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit, unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz der emulierten Zielstudie aus CARTITUDE-1 und LocoMMotion, zusammen. Eine Darstellung der Effektschätzer inklusive

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

95%-KI und p-Wert erfolgt für signifikante patientenrelevante und ergänzend dargestellte Endpunkte.

Tabelle 1-9: Gesamtschau der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der emulierten Zielstudie CARTITUDE-1 vs. LocoMMotion	
Gesamtbewertung erheblicher Zusatznutzen	
Mortalität erheblicher Zusatznutzen	
Gesamtüberleben	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. 14,19 Monate HR= 0,30 [0,20; 0,46]; p <0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 8,87 Monate HR= 0,24 [0,16; 0,38]; p<0,0001
Morbidität beträchtlicher Zusatznutzen	
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bzw. Dauer des therapiefreien Intervalls	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. 5,35 Monate HR=0,24 [0,17; 0,34]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 4,37 Monate HR= 0,15 [0,10; 0,22]; p<0,0001
EQ-5D VAS – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. 23,42 Monate HR=0,43 [0,23; 0,82]; p=0,0097	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 8,48 Monate HR=0,30 [0,16; 0,57]; p=0,0002
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	
Schmerz	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. 10,15 Monate HR=0,47 [0,28; 0,77]; p=0,0029	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 8,48 Monate HR=0,37 [0,22; 0,60]; p<0,0001
Obstipation	
<i>Naive Analyse</i> k. A. ^a	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE HR=0,51 [0,26; 0,99]; p=0,0480
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	
<i>Naive Analyse</i> k. A. ^a	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> k. A. ^a
Progressionsfreies Überleben (klinisch relevant)	
<i>Naive Analyse</i> 27,43 vs. 4,60 Monate	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 27,43 vs. 3,88 Monate

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

HR= 0,25 [0,17; 0,35]; p<0,0001	HR= 0,17 [0,12; 0,24]; p<0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	
<i>Naive Analyse</i> k. A. ^a	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> k. A. ^a
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	
<i>Kognitive Funktion</i>	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. 13,60 Monate HR=0,56 [0,33; 0,96]; p=0,0351	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> k. A. ^a
<i>Emotionale Funktion</i>	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. 19,94 Monate HR=0,30 [0,14; 0,61]; p=0,0010	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 13,57 Monate HR=0,20 [0,10; 0,41]; p<0,0001
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	
<i>Gedanken an die Erkrankung</i>	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=0,18 [0,08; 0,43]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 13,57 Monate HR=0,12 [0,05; 0,28]; p<0,0001
<i>Besorgnis über das Sterben</i>	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=0,15 [0,06; 0,39]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 8,48 Monate HR=0,08 [0,03; 0,20]; p<0,0001
<i>Besorgnis über den Gesundheitszustand in der Zukunft</i>	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=0,42 [0,20; 0,88]; p=0,0220	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. 8,48 Monate HR=0,23 [0,11; 0,48]; p<0,0001
Verträglichkeit	
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)	
<i>Naive Analyse</i> 0,05 vs. 0,69 Monate HR=1,95 [1,51; 2,50]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 0,05 vs. 0,63 Monate HR=2,02 [1,56; 2,62]; p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	
<i>Naive Analyse</i> 1,51 vs. 3,614 Monate HR=2,77 [2,07; 3,70]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 1,51 vs. 6,44 Monate HR=4,86 [3,51; 6,74]; p<0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schwerwiegende UE	
<i>Naive Analyse</i> 2,37 vs. NE Monate HR=1,84 [1,31; 2,57]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 2,37 vs. NE Monate HR=1,76 [1,25; 2,73] p=0,0013
Sonstige statistisch signifikante UE aus SOC und PT	
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> 1,31 vs. 15,70 Monate HR=5,25 [3,75; 7,35]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 1,31 vs. 8,31 Monate HR=9,82 [6,61; 14,61]; p<0,0001
<i>PT Neutropenie</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> 1,58 vs. NE Monate HR=15,60 [9,69; 25,13]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 1,58 vs. NE Monate HR=22,23 [13,17; 37,51]; p<0,0001
<i>PT Anämie</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> 1,77 vs. NE Monate HR=8,86 [5,37; 14,62]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 1,77 vs. NE Monate HR=20,16 [10,04; 40,45]; p<0,0001
<i>PT Thrombozytopenie</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> 2,23 vs. NE Monate HR=4,38 [2,84; 6,78]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 2,23 vs. 8,31 Monate HR=7,37 [4,36; 12,46]; p<0,0001
<i>PT Leukopenie</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> 1,91 vs. NE Monate HR=16,83 [7,92; 35,76]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 1,91 vs. NE Monate HR=27,00 [10,55; 69,08]; p<0,0001
<i>PT Lymphopenie</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> 2,04 vs. NE Monate HR=11,42 [5,85; 22,28]; p<0,0001	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> 2,04 vs. NE Monate HR=16,68 [7,58; 36,71]; p<0,0001
<i>PT Febrile Neutropenie</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=18,46 [3,47; 98,15]; p=0,0006	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate 17,31 [3,53; 84,84]; p=0,0004

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
Naive Analyse NE vs. NE Monate HR=1,87 [1,06; 3,30]; p=0,0309	Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz) NE vs. 8,18 Monate HR=2,76 [1,46; 5,21]; p=0,0018
PT Pneumonie	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
Naive Analyse k. A. ^a	Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz) NE vs. NE Monate HR=11,59 [1,64; 82,24]; p=0,0142
SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
Naive Analyse NE vs. NE Monate HR=8,09 [3,13; 20,90]; p<0,0001	Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz) NE vs. NE Monate HR=14,86 [4,25; 51,93]; p<0,0001
PT Hypophosphatämie	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
Naive Analyse NE vs. NE Monate 9 versus 0 Ereignisse HR=nicht berechenbar	Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz) NE vs. NE Monate 9 versus 0 Ereignisse HR=nicht berechenbar
PT Hyponatriämie	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
Naive Analyse NE vs. NE Monate HR=9,29 [1,14; 75,56]; p=0,0371	Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz) NE vs. NE Monate HR=6,13 [1,04; 36,25]; p=0,0454
SOC Untersuchungen	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
Naive Analyse NE vs. NE Monate HR=5,47 [2,17; 13,76]; p=0,0003	Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz) NE vs. NE Monate HR=16,45 [3,59; 75,44]; p=0,0003
PT Aspartataminotransferase erhöht	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
Naive Analyse NE vs. NE Monate HR=19,09 [2,19; 166,59]; p=0,0076	Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz) k. A. ^a
PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=6,84 [1,33; 35,24]; p=0,0215	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=16,87 [1,21; 234,90] p=0,0355
<i>SOC Gefäßerkrankungen</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=4,19 [1,36; 12,86]; p=0,0124	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=14,02 [2,15; 91,53]; p=0,0058
<i>PT Hypertonie</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> k. A. ^a	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=9,55 [1,41; 64,70]; p=0,0208
<i>SOC Erkrankungen des Nervensystems</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=5,25 [1,47; 18,73]; p=0,0107	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=6,33 [1,58; 25,39]; p=0,0092
<i>Schwerwiegende UE</i>	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=6,26 [1,83; 21,45]; p=0,0035	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=12,87 [2,27; 73,11]; p=0,0039
<i>SOC Erkrankungen des Immunsystems</i>	
<i>Schwerwiegende UE</i>	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=14,00 [3,28; 59,80]; p=0,0004	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate HR=15,35 [3,42; 68,98]; p=0,0004
<i>PT Zytokin-Freisetzungssyndrom</i>	
<i>Schwerwiegende UE</i>	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate 21 versus 0 Ereignisse HR=nicht berechenbar	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate 21 versus 0 Ereignisse HR=nicht berechenbar
<i>PT Ermüdung</i>	
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>	
<i>Naive Analyse</i> NE vs. NE Monate HR=11,73 [1,49; 92,75]; p=0,0196	<i>Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz)</i> NE vs. NE Monate 9 versus 0 Ereignisse HR=nicht berechenbar
<i>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
Naive Analyse k. A. ^a	Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz) NE vs. NE Monate HR=7,98 [1,60; 39,86]; p=0,0114
UE von besonderem Interesse (AESI)	
Zytokin-Freisetzungssyndrom	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
Naive Analyse NE vs. NE Monate 5 versus 0 Ereignisse HR=nicht berechenbar	Adjustierte Analyse (ATT) NE vs. NE Monate 5 versus 0 Ereignisse HR=nicht berechenbar
Schwerwiegende UE	
Naive Analyse NE vs. NE Monate 21 versus 0 Ereignisse HR=nicht berechenbar	Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz) NE vs. NE Monate 21 versus 0 Ereignisse HR=nicht berechenbar
Neurotoxizität	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
Naive Analyse 8,31 vs. NE Monate HR= 6,71 [2,11; 21,36]; p=0,0013	Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz) 8,31 vs. NE Monate HR=4,32 [1,63; 11,46]; p=0,0033
Schwerwiegende UE	
Naive Analyse NE vs. NE Monate HR= 29,59 [3,98; 220,08]; p=0,0009	Adjustierte Analyse (ATT-Ansatz) NE vs. NE Monate HR=6,94 [2,43; 19,80]; p=0,0003
<p>a: Es liegen keine signifikanten Ergebnisse aus der zeitadjustierten Analyse vor.</p> <p>Abkürzungen: AESI: Adverse Events of Special Interest, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale, EORTC QLQ-C30/MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30/Myeloma Module 20, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NA: Nicht verfügbar, PT: Preferred Term, SOC: System Organ Class, UE: Unerwünschte Ereignisse</p>	

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Ciltacel ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom mit mindestens drei Vortherapien, darunter einem Immunmodulator, einem Proteasom-Inhibitor sowie einem Anti-CD38 Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Die frühe Phase der Therapie mit CAR-T-Zellen stellt besondere Anforderungen an die Auswahl der für eine CAR-T-Therapie geeigneten Patienten. Vor der Infusion der autologen CAR-T-Zellen wirkt sowohl die Dauer der mit der Produktion der CAR-T-Zellen verbundenen mehrwöchigen Wartezeit als auch die Toxizität der erforderlichen Lymphozytendepletion limitierend. Geeignete Patienten müssen in der Lage sein, sowohl die Tumorlast während der Wartezeit als auch die behandlungsbedingten Toxizitäten insbesondere durch die die Lymphozyten reduzierende Chemotherapie zu überstehen. Auch das spezifische Nebenwirkungsprofil der CAR-T-Zelltherapie ist bereits bei der Auswahl der Patienten zu berücksichtigen. Aufgrund der besonderen Behandlungsmodalitäten darf Ciltacel nur in qualifizierten und zertifizierten Zentren verabreicht werden. Als Teil des Zertifizierungsprozesses wird als Auflage der Zulassung durch die europäische Arzneimittelkommission umfangreiches behördlich genehmigtes Schulungsmaterial zum Ablauf der Behandlung zur Verfügung gestellt, welches unter anderem auf die Besonderheiten bei der Auswahl geeigneter Patienten hinweist. Insgesamt ergeben sich für das gegenständliche Anwendungsgebiet zwei Anforderungen an die Zielpopulation: Erstens bedingt die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie einen guten biologischen Allgemeinzustand. Zweitens erfordert das Anwendungsgebiet einen bereits bis in die mindestens 4. Behandlungslinie fortgeschrittenen Patienten. Aus der Kombination dieser beiden Anforderungen resultiert eine Zielpopulation mit spezifischen Charakteristika.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie

dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

In der Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms ist die Verlängerung der Überlebenszeit als wichtigstes Therapieziel anzusehen. Trotz erheblicher Fortschritte in der Behandlung und einer bedeutsamen Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten in der Erstlinientherapie kann das Multiple Myelom nur in einem geringen Anteil der Patienten geheilt werden und bei einem Großteil der Patienten kommt es zum Rezidiv. In der Rezidivsituation bestehen vielfältigen Kombinationsmöglichkeiten unter Berücksichtigung von Proteasom-Inhibitoren (PI), Immunmodulatoren (IMiD) oder monoklonalen Antikörpern (mAb). Unter der Therapie entwickeln Patienten zunehmend Resistenzen und es resultieren mehrfach refraktäre Multiple Myelome, welche sich durch immer kürzere Remissionszeiten und eine schlechte Überlebensprognose in fortgeschrittenen Therapielinien auszeichnen. Verfügbare Kombinationsmöglichkeiten unter Berücksichtigung etablierter Wirkstoffe erreichen in den meisten Fällen keine Verlängerung der Remissions- und Überlebenszeit wie in den frühen Behandlungslinien. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit bei Patienten ab der vierten Therapielinie beträgt lediglich wenige Monate. Bei Patienten mit drei bis fünf Vortherapien liegt das Gesamtüberleben im Median allgemein bei unter einem Jahr. Insbesondere nach Progress auf Therapie mit PI, IMiD sowie Anti-CD38-Antikörper ist die Prognose für ein tiefes und langes Ansprechen sehr gering.

Im Verlauf ihrer Erkrankung verschlechtert sich die Lebensqualität der Patienten. Diese Verschlechterung steht im Zusammenhang mit der zunehmenden Krankheitssymptomatik, ausgelöst durch das rasche Fortschreiten der Erkrankung sowie den kumulativen Nebenwirkungen mehrerer Therapielinien, die über einen langen Zeitraum verabreicht werden. Es besteht somit ein hoher Bedarf an Therapien, die auch bei Patienten mit vielfachen Resistenzen zu einem möglichst tiefen und lange anhaltenden Ansprechen führen können und bei guter Verträglichkeit die Lebensqualität aufrechterhalten.

Ciltacel wirkt im Gegensatz zu den etablierten Therapiekombinationen auf das B-Zell-Reifungsantigen und kann daher auch bei bereits bestehenden Mehrfachresistenzen wirken. Ciltacel besitzt eine doppelte Bindungsstelle mit zwei Antigen-Bindungsdomänen, die jeweils unterschiedliche BCMA-Epitope (BCMA: B-Cell Maturation Antigen) erkennen. BCMA als spezifische Zielstruktur der Myelomzelle und die selektive Bindung von Ciltacel bilden die Grundlage für eine hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit.

In der zulassungsbegründenden Studie konnte bei mehrfach refraktären mit PI, IMiD und Anti-CD38-Antikörper vorbehandelten progredienten Patienten ein für dieses Patientenkollektiv bislang nicht erreichtes Ausmaß der Tiefe und Dauer des Ansprechens erreicht werden. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit beträgt 27,43 Monate, die Gesamtansprechrates 83,1% und der Anteil der Patienten mit stringentem vollständigem Ansprechen (stringent complete response; sCR) liegt bei 66,9%. Die Ansprechrates, die Ciltacel in der Studie CARTITUDE-1 bei Patienten ab der vierten Therapielinie gezeigt hat, entspricht der Größenordnung, die zuvor in Studien der ersten und zweiten Therapielinie erreicht wurde. Im Hinblick auf die Tiefe des Ansprechens übertrifft die Wirksamkeit von Ciltacel selbst die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erstlinientherapie deutlich (Anteil Patienten mit sCR 66,9 % für Ciltacel im Vergleich zu ca. 30 %). Dem breiten und tiefen Ansprechen folgt eine deutliche Überlebenszeitverlängerung. Nach insgesamt 28,55 Monaten Nachbeobachtungzeit bleibt der Median im Gesamtüberleben unerreicht. Im Vergleich zu verfügbaren Kombinationstherapien in der Versorgung erreicht Ciltacel eine Verlängerung des Gesamtüberlebens im Ausmaß eines dramatischen Effekts (Hazard Ratio [HR] inkl. 95 %-Konfidenzintervall [KI]: HR= 0,25 [0,16; 0,38] p-Wert <0,0001).

Die einzige bislang zur Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassene Therapie mit einem vergleichbaren Wirkmechanismus ist Idecabtagene Vicleucel (Idecel). Ein adjustierter indirekter Vergleich beider CAR-T-Zell-Therapien basierend auf den Ergebnissen der jeweiligen Zulassungsstudien zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ciltacel gegenüber Idecel im Hinblick auf sämtliche Wirksamkeitsendpunkte, allen voran auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens (HR inkl. 95 %-KI: 0.43 [0,22; 0,88]; p-Wert: 0.02).

Die Therapie mit CAR-T-Zellen erlaubt eine einmalige Infusion gefolgt von einer vollständig therapiefreien Phase. Unter der Therapie mit Ciltacel geht diese therapiefreie Phase für viele Patienten einher mit einer tiefen und anhaltenden Remission, was in diesem Ausmaß für die stark vorbehandelte und mehrfach refraktären Patienten im Anwendungsgebiet bislang nicht erreicht wurde. Patienten empfinden die erreichte Symptomfreiheit bei gleichzeitigem Ausbleiben von therapiebedingten Belastungen und Komplikationen als enorme Erleichterung. Einige Patienten beschreiben, dass die Therapie mit Ciltacel ihnen einen Alltag wie vor ihrer Erkrankung ermöglicht. Dies spiegelt sich in einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität wider.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Multipl. Myelom, mindestens drei Vortherapien	Ca. 1.210 bis 1.310 Patienten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Multipl. Myelom, mindestens drei Vortherapien	Erwachsene Patienten mit rezidiertem 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.	erheblich	Ca. 1.210 bis 1.310 Patienten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Multipl. Myelom, mindestens drei Vortherapien	421.210,33 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Multipl Myelom, mindestens drei Vortherapien	Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene Patienten mit rezidiertem 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.	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Carvykti® (Ciltacabtagene Autoleucel) ist ein genetisch modifiziertes, auf autologen Zellen basierendes Produkt, das T-Zellen enthält, die *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 co-stimulatorischen 4-1BB-Domäne und einer CD3-zeta-Signaldomäne verbunden sind.

Zugelassenes 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.

Qualifikation des medizinischen Fachpersonals sowie Anforderungen an die Behandlungszentren

Carvykti® muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden. Die Therapie soll unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal begonnen und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen hat und das für die Anwendung von Carvykti® und das Management von Patienten, die mit Carvykti® behandelt werden, geschult ist.

Vor der Infusion und während der Erholungsphase muss eine Notfallausrüstung verfügbar sein.

Kontrollierte Distribution, Verfügbarkeit von Tocilizumab und Schulungsprogramm

Um die mit der Carvykti®-Behandlung verbundenen Risiken eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS, einschließlich einer hämophagozytischen Lymphohistiozytose) und von Neurotoxizitäten (einschließlich Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) und anderer Neurotoxizitäten) zu minimieren, stellt der Zulassungsinhaber sicher, dass die Behandlungszentren, die Carvykti® anwenden, entsprechend einem vereinbarten Programm zur kontrollierten Distribution qualifiziert sind.

Ein sofortiger Zugang zu einer Dosis Tocilizumab pro Patient wird vor Ort vor der Carvykti®-Infusion sichergestellt. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis von Tocilizumab haben. Für den Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses gemäß der Liste für Lieferengpässe der Europäischen Arzneimittelagentur nicht verfügbar ist, stellt der Zulassungsinhaber sicher, dass vor Ort geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung eines CRS anstelle von Tocilizumab zur Verfügung stehen.

Carvykti® wird ausschließlich an Zentren geliefert, die qualifiziert sind und nur dann, wenn das an der Behandlung eines Patienten beteiligte medizinische Fachpersonal das Schulungsprogramm für medizinisches Fachpersonal gemäß der Bedingungen für die sichere und wirksame Anwendung dieses Arzneimittels abgeschlossen hat.

Des Weiteren erhält das medizinische Fachpersonal und andere Personen, die mit dem Transport, der Lagerung, dem Auftauen, der Vorbereitung oder dem Umgang mit Carvykti® betraut sind, eine Schulung zum Umgang mit diesem Arzneimittel, um die Aufmerksamkeit für das bedeutende potenzielle Risiko einer Beeinträchtigung der Lebensfähigkeit von Zellen aufgrund unsachgemäßer Handhabung oder Vorbereitung des Arzneimittels zu erhöhen.

Aufklärungsprogramm für Patienten

Patienten erhalten eine Aufklärung hinsichtlich der Risiken eines CRS (einschließlich HLH) und Neurotoxizität (einschließlich ICANS und anderer Neurotoxizitäten) im Zusammenhang mit Carvykti® sowie zur Sensibilisierung für Symptome, die eine sofortige medizinische Behandlung erfordern. Es wird auf die Notwendigkeit, die Patientenkarte stets bei sich zu tragen und sie allen medizinischen Fachkräften vorzuzeigen, die an der Behandlung beteiligt sind (auch in Notfällen) hingewiesen, damit diese umgehend die mit der CAR-T-Behandlung betraute medizinische Fachkraft kontaktieren können.

Vorbereitung von Carvykti® für die Infusion

Vor der Infusion muss bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patientenangaben auf der Carvykti®-Kryokassette, dem Infusionsbeutel und dem Chargeninformationsblatt übereinstimmt (siehe Fachinformation). Carvykti® ist ausschließlich zur autologen Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen bei anderen Patienten angewendet werden. Carvykti® darf nicht infundiert werden, wenn die Angaben auf den Produktetiketten und dem Chargeninformationsblatt nicht mit der Identität des Patienten übereinstimmen.

Das Arzneimittel darf bis zur Anwendung nicht aufgetaut werden. Das Auftauen von Carvykti® und die Infusion müssen zeitlich aufeinander abgestimmt werden. Die Startzeit der Infusion muss im Voraus festgelegt werden, und der Startzeitpunkt für das Auftauen muss so angepasst werden, dass Carvykti® für die Infusion verfügbar ist, wenn der Patient bereit ist. Das Arzneimittel muss unmittelbar nach dem Auftauen angewendet werden und die Infusion muss innerhalb von 2,5 Stunden nach dem Auftauen abgeschlossen sein.

Ausführliche Hinweise zur Vorbereitung, zur Anwendung, zu Maßnahmen bei unbeabsichtigter Exposition und zur Entsorgung von Carvykti® sind der Fachinformation zu entnehmen.

Klinische Beurteilung vor der Carvykti®-Infusion

Die Carvykti®-Infusion soll aufgeschoben werden, wenn auf einen Patienten einer der folgenden Punkte zutrifft:

- eine klinisch relevante aktive Infektion oder entzündliche Erkrankungen.
- nicht-hämatologische Toxizitäten Grad ≥ 3 durch das Cyclophosphamid- und Fludarabin-Lymphozytendepletionsschema, mit Ausnahme von Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe oder Obstipation Grad 3. Die Carvykti®-Infusion soll bis zum Abklingen dieser Ereignisse auf Grad ≤ 1 aufgeschoben werden.
- aktive Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD).

Patienten mit aktiver oder früherer klinisch relevanter Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) oder unzureichender Nieren-, Leber-, Lungen- oder Herzfunktion sind wahrscheinlich anfälliger für die Folgen der nachfolgend beschriebenen Nebenwirkungen und benötigen besondere Aufmerksamkeit. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Carvykti® bei Patienten mit multiplem Myelom mit ZNS-Beteiligung oder anderen vorbestehenden, klinisch bedeutsamen ZNS-Erkrankungen vor. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Carvykti® bei Patienten, die zuvor andere Anti-BCMA-Behandlungen erhalten haben, ist nicht bekannt.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Carvykti® bei erneut behandelten Patienten vor.

Überwachung nach der Infusion

Patienten sollen nach der Carvykti®-Infusion 14 Tage lang täglich in einer qualifizierten klinischen Einrichtung und dann regelmäßig für weitere 2 Wochen nach der Carvykti®-Infusion auf Anzeichen und Symptome eines CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden (siehe Fachinformation).

Die Patienten sind anzuweisen, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufzuhalten.