

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ciltacabtagene Autoleucel (CARVYKTI®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 A

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 14.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	44
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	47
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	54
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	55
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	56
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	57
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	59
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	85
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	87
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	87
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	100
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	101
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	101
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	102
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	103

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Kriterien zur Definition eines therapiebedürftigen Multiplen Myeloms (SLiM-CRAB-Kriterien)	17
Tabelle 3-2: International Staging System und Revised-ISS.....	18
Tabelle 3-3: Prognose nach dem ISS.....	18
Tabelle 3-4: Inzidenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2014 bis 2019 und Prognose für das Jahr 2022	26
Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90) für die Jahre 2014 bis 2019 (Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner).....	27
Tabelle 3-6: Fortgeschriebene Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2019-2028	28
Tabelle 3-7: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.3.....	29
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-9: Anteil GKV-Versicherter in Deutschland im Jahr 2022.....	31
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	32
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und Vergleichstherapie).....	41
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und Vergleichstherapie).....	43
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und Vergleichstherapie).....	44
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der Vergleichstherapie.....	46
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	48
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	51
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient).....	53
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die Vergleichstherapie (pro Patient).....	54
Tabelle 3-19: Einstufung des CRS-Grades und Empfehlungen zur Behandlung	65
Tabelle 3-20: Vorgaben zur Behandlung eines ICANS	68
Tabelle 3-21: Bewertung der Immuneffektorzell-assoziierten Enzephalopathie (ICE).....	70
Tabelle 3-22: Nebenwirkungen bei Patienten mit multiplem Myelom, die mit Carvykti® behandelt wurden (N = 187)	76
Tabelle 3-23: Inzidenzen länger anhaltender und rezidivierender Zytopenien nach der Behandlung mit Carvykti® (N = 187).....	81

Tabelle 3-24: Festgelegte Maßnahmen nach der Zulassung unter „besonderen Bedingungen“	86
Tabelle 3-25: Maßnahmen zur Risikominimierung	88
Tabelle 3-26: Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung	100
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	102

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 2017-2018 je 100.000 Einwohner).....	24
Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C90, Deutschland 1999-2018/2019	25
Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C90, Deutschland 1999-2018/2019 (je 100.000 Einwohner).....	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alaninaminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCMA	B-Cell Maturation Antigen (B-Zell-Reifungs-Antigen)
BiPAP	Bilevel Positive Airway Pressure
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CRAB	hyperCalcaemia Renal failure Anemia Bone lesions
CRS	Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom)
CVVHD	Continuous Venovenous Hemodialysis (Kontinuierliche Venovenöse Hämodialyse)
d. h.	das heißt
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor)
GvHD	Graft-versus-Host-Disease (Graft-versus-Host-Erkrankung)

HBV	Hepatitis-B-Virus
HCP	Healthcare Professional (Angehöriger der Heilberufe)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HR	Hazard Ratio
i. v.	intravenös
ICANS	Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom)
ICD	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten)
ICE	Immune effector Cell-associated Encephalopathy (Immuneffektorzell-assoziierte Enzephalopathie)
IMiD	Immunmodulator
IMWG	International Myeloma Working Group
inkl.	inklusive
INR	International Normalized Ratio
ICP	Intracranial Pressure (Intrakranieller Druck)
ISS	Internationalen Staging System
IU	International Unit
IVIG	intravenösem Immunglobulin
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
LIS	Lot Information Sheet (Chargeninformationsblatt)
mAb	Monoclonal Antibody (monoklonale Antikörper)
MAH	Marketing Authorization Holder
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MGUS	Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz
MRD	Minimal Residual Disease
MRT	Magnetresonanztomografie
NAT	Nucleic Acid Tests (Nukleinsäuretest)
PI	Proteasom-Inhibitor
p. o.	peroral
PSUR	Periodic safety update report (Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
R-ISS	Revised International Staging System

RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
sCR	stringent Complete Response (stringentes komplettes Ansprechen)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMM	Smoldering Multiple Myeloma
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
TNF	Tumor Necrosis Factor
z. B.	zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

Zur besseren Lesbarkeit wird im vorliegenden Dossier für personenbezogene Bezeichnungen das generische Maskulinum für Personen jeglichen Geschlechtes verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Ciltacabtagene Autoleucel (Ciltacel) ist gemäß Fachinformation indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom (MM) mit mindestens drei Vortherapien, darunter einem Immunmodulator, einem Proteasom-Inhibitor sowie einem Anti-CD38-Antikörper, die während der letzten Therapie eine

Krankheitsprogression gezeigt haben. Bei Ciltacel handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. 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 (1).

Während der medizinische Zusatznutzen für Ciltacel bereits belegt ist, ist unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise gemäß § 5 Absatz 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren (2). Dazu zieht Janssen-Cilag GmbH die im Rahmen des in 3.1.2 aufgeführten Beratungsgesprächs benannte Vergleichstherapie als Komparator für die im vorliegenden Dossier dargestellten vergleichenden Analysen heran.

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

Eine 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.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten, vergleichenden Analysen von Ciltacel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie ermöglichen, über den bereits belegten Zusatznutzen hinaus, eine datengestützte Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzen sowie eine Quantifizierung von Ausmaß und Ergebnissicherheit.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Die Janssen-Cilag GmbH 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 Multiplem Myelom nach § 8 AM-NutzenV drei Beratungsgespräche beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Anspruch (Vorgangsnummern 2019-B-220, 2019-B-081,

2021-B-098) (3-5). 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.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Quelle wurden die Niederschriften der drei Beratungsgespräche beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Vorgangsnummern 2019 B-220, 2019 B-081, 2021 B-098) 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 herangezogen (3-5).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sozialgesetzbuch V (SGB V). § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. 1988 [abgerufen am: 23.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html.
2. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2019 [abgerufen am: 1.10.2020]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-220. (Datum: 18. Februar 2019) JNJ-68284528 zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom. 2019.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-081. (Datum: 13. August 2019). JNJ-68284528 zur Behandlung des Multiplen Myeloms. 2019.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-098. (Datum: 2. September 2021) Ciltacabtagene Autoleucel zu Behandlung des Multiplen Myeloms. 2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das Multiple Myelom – eine systemische Erkrankung

Das Multiple Myelom ist eine von Plasmazellen ausgehende, bösartige und häufig aggressiv verlaufende Krebserkrankung. Das mediane Erkrankungsalter bei Diagnosestellung liegt bei 72 Jahren für Männer und bei 74 Jahren für Frauen (1). Ursächlich für die Erkrankung ist eine unkontrollierte Zellteilung der Plasmazellen, der komplexe genetische Veränderungen zugrunde liegen können. Gemäß der physiologischen Funktion der Plasmazellen produzieren auch Myelomzellen große Mengen von Antikörpern, die allerdings keine immunologische Schutzwirkung haben und häufig von fehlerhafter molekularer Struktur sind. Vorstufen des (symptomatischen) Multiplen Myeloms sind die Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz (MGUS) sowie das Smoldering Multiple Myeloma (SMM) (2). Während sowohl MGUS als auch SMM klinisch inapparent sind, ist das Risiko für das Entstehen eines klinisch manifesten MM innerhalb der nächsten 5 Jahre nach Diagnose eines SMM 10-fach erhöht im Vergleich zum MGUS (3). Die Ursachen für die Transformation eines MGUS/SMM zu einem klinisch manifesten MM sind weitestgehend unbekannt, werden aber mit verschiedenen genetischen und genomischen Veränderungen in Verbindung gebracht. Als Risikofaktoren oder prädiktive Marker lassen sich labordiagnostische Parameter wie das Verhältnis der involvierten zur nicht-involvierten Leichtkette, die Menge an monoklonalem Protein im Serum, der Anteil von Plasmazellen im Knochenmark sowie das Vorliegen von Hochrisikozytogenetik (t(4;14), t(14;16), gain 1q, del[13q]/monosomy 13) verwenden (4, 5). Darüber hinaus werden erhöhte Plasmazellen im Blut als mögliches Anzeichen eines Fortschreitens zum MM beschrieben (6).

Die klinische Präsentation des Multiplen Myeloms sowie die damit verbundenen Symptome lassen sich durch die massive Expansion der Myelomzellen im Knochenmark sowie der enormen Produktion von Antikörpern durch die Myelomzellen erklären.

Das klinische Erscheinungsbild des Multiplen Myeloms

Die klinische Manifestation des Multiplen Myeloms ist sehr heterogen und abhängig von dem Stadium der Erkrankung sowie von Vorerkrankungen des Patienten. Häufig erschweren unspezifische Symptome eine frühzeitige Diagnose. Die Symptome spiegeln dabei das Krankheitsgeschehen verzögert wider und auch ein Therapieansprechen oder eine Krankheitsprogression können nicht allein durch die Symptome charakterisiert werden. Der

Verlauf der Krankheit sowie die Aktivität des Myeloms können genauso wie das Ansprechen auf eine Therapie sehr gut über verschiedene Laborparameter charakterisiert werden, einschließlich sehr sensitiver Methoden zum Nachweis von Myelomzellen oder deren veränderter Deoxyribonucleic Acid (DNA) in Blut oder Knochenmark (7, 8).

Pathophysiologische Besonderheiten des Multiplen Myeloms sowie die daraus folgenden symptomatischen Charakteristika sind in der Folge beschrieben.

Myelomzellen stören die Hämatopoese

Myelomzellen residieren genau wie Plasmazellen überwiegend im Knochenmark. Eine massive Vermehrung der Plasmazellen führt zu einer Verdrängung der sonstigen Zellen im Knochenmark sowie einer Veränderung des Milieus und damit zu einer Störung der Hämatopoese. In der Folge kommt es zur Leukopenie und so zu einer Schwächung der Immunabwehr (9), einer Erythrozytopenie und damit zur Anämie mit Schwäche, Ermüdung und Blässe und zur Thrombozytopenie mit Blutungsneigung (10).

Myelomzellen stören das Gleichgewicht von Knochenaufbau und Knochenabbau

Die harte Knochensubstanz unterliegt einem ständigen Ab- und Aufbau. Verantwortlich für den Abbau von Knochensubstanz sind Osteoklasten, während Osteoblasten neue Knochensubstanz bilden. Ein Gleichgewicht in deren Aktivität ist entscheidend für einen gesunden Knochen und erlaubt eine ständige Anpassung der Knochensubstanz an die Anforderungen. Die massive Vermehrung von Myelomzellen im Knochenmark führt zu einer Veränderung der Mikroumgebung, z. B. durch die Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine. In der Folge werden Osteoklasten vermehrt aktiviert und Osteoblasten in ihrer Aktivität gehemmt. Läsionen in der harten Knochensubstanz werden auch als Osteolysen bezeichnet und bei Fortschreiten kann eine pathologische Fraktur resultieren, die auch ohne äußere Krafteinwirkung auftreten kann. Ein massiver Abbau von Knochensubstanz führt zur Freisetzung von Kalzium, welches sich im Blut anreichert und schwerwiegende Komplikationen verursachen kann (11).

Monoklonale Proteine lagern sich in Geweben ab und beeinträchtigen damit die Funktion verschiedener Organe

Myelomzellen produzieren in der Regel große Mengen von Antikörpern oder Antikörperfragmenten, die keinerlei physiologische Funktion erfüllen und oftmals fehlgefaltet sind. Diese auch als M-Protein bezeichneten Eiweiße finden sich in hoher Konzentration im Blut und werden so in viele Gewebe des Organismus getragen. Je nach physikalisch-chemischer Umgebung neigen die M-Proteine zur Ablagerung und können so systemisch Organschädigungen auslösen oder zur Hyperviskosität des Blutes beitragen. Häufig betroffen sind die Niere, das Herz und die Gefäße aber auch Nerven können durch M-Protein Ablagerungen betroffen sein (12-14). Bei einer sehr starken Ausprägung dieser Ablagerungen wird die Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose) als eigenständiges Krankheitsbild mit schlechter Prognose vom Multiplen Myelom abgegrenzt (15).

Eine komplexe Pathophysiologie führt zu vielfältigen Symptomen

Grundsätzlich lassen sich Patienten in solche mit neu diagnostizierter Erkrankung und solche mit einem Wiederauftreten der Erkrankung (Rezidiv) unterscheiden (16). In beiden Fällen können Symptome auftreten oder auch fehlen, während laborchemische Analysen ein Multiples Myelom oder ein Rezidiv verlässlich anzeigen. In etwa 75% der Fälle sind die Patienten bei Erstdiagnose symptomatisch, wobei die Symptome mitunter unspezifisch sind (16). Ein Großteil der Patienten verspürt eine allgemeine Leistungsschwäche verbunden mit Ermüdung – eine Folge der Anämie. Ebenfalls kann eine Infektanfälligkeit als Folge des Mangels an Leukozyten oder eine verstärkte Blutungsneigung als Folge der Thrombozytopenie in Erscheinung treten. Auch Gewichtsverlust ist als unspezifisches Symptom möglich.

Osteolysen und pathologische Frakturen bringen Schmerzen mit sich und können zu weiteren Komplikationen führen, wenn sie z. B. im Bereich der Wirbelsäule auftreten (17). Kompressionen der Spinalnerven können mit sensorischen und motorischen Neuropathien einhergehen (10, 18). Bei einer Beeinträchtigung des Spinalkanals und des Rückenmarks kann es zu schwerwiegenden Behinderungen, einschließlich einer Querschnittslähmung oder einer Inkontinenz kommen (19).

Eine durch Knochenabbau bedingte Hyperkalzämie kann zu Herzrhythmusstörungen, psychischer Beeinträchtigung bis hin zur Psychose und zu einer gestörten Nierenfunktion führen und stellt damit ein erhebliches Risiko für Begleiterkrankungen dar (20, 21).

Eine Störung der Nierenfunktion tritt häufig auf und diese kann mitunter erheblich eingeschränkt sein. Neben hohen Kalziumspiegeln im Blut können auch Ablagerungen von M-Protein in den feinen Nierenkanälchen zu einer Einschränkung der Filtrationsleistung führen. Es reichern sich harnpflichtige Stoffe im Blut an und die glomeruläre Filtrationsrate nimmt ab. Gleichzeitig treten Anteile des M-Proteins in den Harn über und können einen schaumigen Urin als weiteres Symptom hervorrufen (22).

Ebenfalls durch Ablagerungen von M-Proteinen betroffen sind Gefäße, sodass es zu Zirkulationsstörungen z. B. im Bereich des Auges, verbunden mit Sehstörungen, kommen kann. Ablagerungen am Herzen führen unter Umständen zu Rhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz (23). Ablagerungen von M-Proteinen an Nervengewebe können Neuropathien auslösen (24).

Das klinische Bild des Multiplen Myeloms ist also vielfältig und muss vor allem in Bezug auf eine gewisse Komorbidität in der Population der älteren Patienten als unspezifisch angesehen werden.

Der Patient mit Multiplem Myelom

Das Multiple Myelom ist eine Erkrankung des älteren Menschen mit einem Auftreten in einem medianen Alter von über 70 Jahren (1). Insofern sind viele Patienten durch altersbedingte Beschwerden vorbelastet. Einschränkungen von Nieren- und Herzfunktion, Leistungsschwäche, Ermüdung und Infektanfälligkeit sind in diesem Kollektiv der Bevölkerung häufig, sodass die Diagnose eines Multiplen Myeloms erschwert wird (25, 26).

Andererseits werden Patienten in der Regel hausärztlich versorgt und pathologische Veränderungen werden durch körperliche Untersuchung sowie Laboruntersuchungen regelhaft erkannt (26).

Aus diesem Grund wird ein Multiples Myelom unter Umständen rein zufällig festgestellt – sei es in Folge einer pathologischen Fraktur, einer Veränderung des Blutbildes, einer festgestellten Nierenfunktionsstörung oder häufig auftretenden Infekten. Daneben treten auch schwerwiegendere Symptome wie Knochenschmerzen, Durchblutungsstörungen, Störungen der Herzfunktion oder des Nervensystems auf, die einer zügigen Abklärung bedürfen und Hinweise auf ein Multiples Myelom liefern können.

Eine Besonderheit stellt die MGUS dar. In diesem präklinischen Stadium werden M-Proteine in der Serumelektrophorese oder Immunfixation nachgewiesen, ohne dass weitere Anzeichen für ein Multiples Myelom in Form von Symptomen oder veränderten Laborwerten bestehen. MGUS treten in der älteren Bevölkerung häufig auf und nur ein Teil der Patienten entwickelt im weiteren Verlauf ein symptomatisches Multiples Myelom. Eine engmaschige Überwachung ist zum aktuellen Zeitpunkt angeraten, damit bei einem Übergang in ein SMM oder ein klinisch manifestes Multiples Myelom schnell eine entsprechende Therapie eingeleitet werden kann (27).

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass die Symptomatik des Multiplen Myeloms sehr variabel und komplex ist und mitunter schwerwiegende und auch akut lebensbedrohende Pathologien vorliegen können. Aufgrund dieser Komplexität bedarf es bei der Diagnose eines Multiplen Myeloms der interdisziplinären Zusammenarbeit vor allem zwischen Hausärzten, Nephrologen, Orthopäden und Hämatologen.

Eine wirksame Therapie mit schnellem Ansprechen ist erforderlich, um Symptome wie Schmerzen zu lindern, Schäden an den Organen zu minimieren und Begleiterkrankungen zu vermeiden, um letztlich die Lebensqualität der Patienten bestmöglich zu erhalten.

Diagnosekriterien und Stadieneinteilung

Für die Diagnose eines Multiplen Myeloms müssen formale Kriterien gemäß der deutschen S3-Leitlinie (16) und nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) erfüllt werden (28). Der Beginn einer Therapie ist indiziert, wenn mindestens eines der SLiM/CRAB Kriterien erfüllt ist, siehe Tabelle 3-1 (16).

Tabelle 3-1: Kriterien zur Definition eines therapiebedürftigen Multiplen Myeloms (SLiM-CRAB-Kriterien)

Kriterium	Definition
CRAB	
Hyperkalzämie (C)	Calcium >2,75 mmol/l (>10,5 mg/dl) oder >0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes
Niereninsuffizienz (R)	Kreatinin \geq 2,0 mg/dl (>173 μ mol/l) oder GFR <40 ml/min
Anämie (A)	Hämoglobin <10,0 g/l (<6,21 mmol/l) oder \geq 2,0 g/l (>1,24 mmol/l) unterhalb des unteren Normwertes
Knochenbeteiligung (B)	Nachweis mindestens einer ossären Läsion in der Bildgebung
Myelom-definierende Biomarker (SLiM)	
Knochenmarkinfiltration (S)	Klonaler Plasmazellinhalt im Knochenmark >60% (zytologisch und histologisch)
Freie Leichtketten (Li)	Freier Leichtkettenquotient im Serum >100 (betroffene/nicht betroffene Leichtkette)
Fokale Läsionen im MRT (M)	>1 fokale Läsion >1 cm in der MRT-Bildgebung
Abkürzungen: CRAB: hyperCalcaemia Renal failure Anemia Bone lesions; cm: Zentimeter; dl: Deziliter; g: Gramm; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; IMWG: International Myeloma Working Group; l: Liter; mg: Milligramm; μ mol: Mikromol; mmol: Millimol; MRT: Magnetresonanztomografie Quelle: Deutsche S3-Leitlinie 2022 und IMWG 2014 (16, 28).	

Die **CRAB**-Kriterien berücksichtigen die Parameter Hyperkalzämie **C**, Niereninsuffizienz **R**, Anämie **A** sowie Knochenbeteiligung **B**, die aussagekräftig für einen weiten Teil des oben dargestellten klinischen Erscheinungsbildes sind. Die international konsentierten Grenzwerte berücksichtigen ein wahrscheinliches Vorliegen von durch die Krankheit ausgelösten Organschäden. Bei Erfüllung der CRAB-Kriterien ist eine Therapieindikation gegeben.

Die **SLiM** Kriterien fragen den Anteil klonaler Plasmazellen an allen Knochenmarkszellen ab (**S** \geq Sixty percent (\geq 60%)), die Erhöhung des Leichtkettenquotienten im Serum (**Li**=Leichtkettenquotient im Serum >100 (betroffene/nicht betroffene Leichtkette)) sowie das Vorhandensein fokaler Läsionen an den Knochen (**M** \geq 1 fokale Läsion >1 cm nachgewiesen durch Magnetresonanztomografie (MRT)). Bei den SLiM-Kriterien handelt es sich um Biomarker, die das Vorliegen eines Multiplen Myeloms anzeigen und eine Therapieeinleitung erforderlich machen.

Die Prognose und Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens sind beim Multiplen Myelom von verschiedenen Faktoren abhängig. Neben zytogenetischen Faktoren, dem Allgemeinzustand und Alter des Patienten sind auch explizit der Refraktäritätsstatus und die Anzahl der Vortherapien einzubeziehen (29, 30). Die Unterteilung des Multiplen Myeloms erfolgt anhand des Internationalen Staging Systems (ISS) unter Einbezug der β_2 -Mikroglobulin-Konzentration im Serum und des Serum-Albumin-Wertes in drei prognostische Stadien (16, 31-34). Seit 2016 wird zudem im Kontext des überarbeiteten ISS (Revised International Staging

System; R-ISS) auch die Laktatdehydrogenase (LDH) und die zytogenetischen Aberrationen zur Stadieneinteilung herangezogen (16). Tabelle 3-2 stellt das ISS dem R-ISS gegenüber.

Tabelle 3-2: International Staging System und Revised-ISS

	ISS	R-ISS
Stadium I	beta 2-Mikroglobulin $\leq 3,5$ mg/l und Albumin $\geq 3,5$ g/dl	beta 2-Mikroglobulin $\leq 3,5$ mg/l und Albumin $\geq 3,5$ g/dl und Zytogenetik Standardrisiko und LDH \leq oberer Normwert
Stadium II	Weder Stadium I noch Stadium III	Weder Stadium I noch Stadium III
Stadium III	beta 2-Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l	beta 2-Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l und Zytogenetik Hochrisiko oder LDH $>$ oberer Normwert
Abkürzungen: dl: Deziliter; g: Gramm; ISS: Internationales Staging System (International Staging System) l: Liter; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; R-ISS: Revised-ISS Quelle: modifiziert nach S3-Leitlinie 2022 (16, 31).		

Sowohl die Stadieneinteilung des ISS als auch die Einteilung gemäß R-ISS korrespondieren mit unterschiedlichen medianen Überlebenszeiten. Eine Gegenüberstellung der korrespondierenden Überlebenszeiten- und Raten beider Einteilungen wie in Tabelle 3-3 dargestellt, erlaubt die Ableitung eines positiven Entwicklungseffektes durch neu zugelassene Arzneimittel im Überleben seit Implementierung des ISS im Jahr 2005 (16).

Tabelle 3-3: Prognose nach dem ISS

	ISS, 2005	R-ISS, IMWG 2015	
	Überlebenszeit (Median, Monate)	Überlebensrate (5 Jahre, %)	Progressionsfreie Überlebensrate (5 Jahre, %)
Stadium I	62	82	55
Stadium II	44	62	36
Stadium III	29	40	24
Abkürzungen: IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); R-ISS: Revised-ISS Quelle: Deutsche S3-Leitlinie 2022 (16).			

Rückfall und Refraktärität

Die heute geltenden Therapiestandards in der Erstlinientherapie erreichen mit Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation zunehmende Langzeitremissionen. Jedoch erleiden mehr als 90% aller Patienten ein Rezidiv des Multiplen Myeloms (35). Trotz Einführung neuer Therapieoptionen existieren – auch in der frühen Therapielinie der ersten Rezidivsituation – bislang keine kurativen Therapien für Patienten mit einem rezidivierten und/oder refraktären Multiplen Myelom. Entsprechend kann es sowohl unter Therapie zu einer Krankheitsprogression wie auch nach längerer therapiefreier Zeit zu einem Krankheitsrezidiv kommen. Kommt es nach einem initialen Therapieansprechen zu einem Progress, so spricht

man von einem Rezidiv. Erfolgt eine Krankheitsprogression bereits während einer laufenden Therapie oder tritt die Krankheitsprogression nach einem Ansprechen der Erkrankung innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung der Therapie auf, spricht man von einer rezidierten und refraktären Erkrankung. Spricht ein Patient auf eine Therapie initial nicht an, so ist er primär refraktär.

Der schematische Krankheitsverlauf zeigt den typischen Wechsel aus Remission und Rezidiv (36). Der typische Erkrankungsverlauf des Multiplen Myeloms geht einher mit dem Einsatz verschiedener nacheinander folgender Therapieregime. Im Verlauf der Erkrankung werden die Phasen der Remission und die Zeit bis zum nächsten Rezidiv immer kürzer (37). Ein tiefes Ansprechen bis hin zu einem kompletten Ansprechen (CR) oder sogar stringenten kompletten Ansprechen (sCR) kann in den späten Therapielinien kaum noch erreicht werden. Dieser typische Verlauf des Multiplen Myeloms ist auf die zunehmende Refraktärität der Patienten auf die eingesetzten therapeutischen Substanzen zurückzuführen: Subklone der Myelomzellen (klonale Evolution) widerstehen den eingesetzten Therapieansätzen und setzen den Erkrankungsverlauf fort. Insbesondere Refraktärität ist mit einer schlechten Prognose verbunden und erfordert neue Wirkmechanismen in weiteren Therapielinien. Für die Beurteilung dieser Krankheitsrezidive gibt es spezifische Kriterien der IMWG (38-40).

Kommt es zu einem Rückfall, der mit erneut auftretenden oder mit zunehmenden CRAB-Kriterien einhergeht, ist eine umgehende Therapieeinleitung zu prüfen, weil zu diesem Zeitpunkt klinische Symptome vorliegen, von ihrem jederzeitigen Eintreten auszugehen ist oder schwerwiegende Komplikationen drohen. Handelt es sich um eine Krankheitsprogression, die sich an Laborwerten oder bildgebenden Verfahren festmachen lässt, muss patientenindividuell die Entscheidung für eine neue Therapie getroffen werden. Dabei ist das generelle Progressionspotential aufgrund der individuellen Zytogenetik, der Dynamik des Rezidivs sowie insbesondere der individuellen Bewertung des Arztes, ob schwerwiegende Komplikationen oder Symptome ohne erneute Therapieaufnahme unmittelbar zu befürchten sind, jeweils maßgeblich. Ein biochemischer Rückfall oder Progress kann somit ebenfalls eine sofortige Therapieeinleitung erfordern, wenn patientenindividuell vom Eintreten schwerwiegender Symptome auszugehen ist, oder er kann im Falle einer indolenten d. h. asymptomatischen, Erkrankung eine sorgsame monatliche Monitorierung des M-Proteins bis zum signifikanten Progress nach sich ziehen (37). Die Indikatoren für eine Einleitung einer Therapie bei klinischem und/oder biochemischem Rückfall sind in einem Konsensus der IMWG definiert (20).

Therapieziele

Bei einer Therapieplanung müssen sowohl die individuelle Krankheits- und Lebenssituation des Patienten, die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie sowie eine bestmögliche Erhaltung der Lebensqualität Berücksichtigung finden. Die langfristigen Therapieziele sind die Vermeidung und Hinauszögerung neuer Myelom-bedingter Symptome, die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie die Verlängerung des Gesamtüberlebens (16). In erster Linie soll eine Therapie des Multiplen Myeloms akute Symptome lindern, Organbelastungen vermindern und das Wachstum der Myelomzellen inhibieren. Inwieweit entstandene

Organschäden reversibel sind, ist von vielen Faktoren abhängig und ggf. ist eine zusätzliche, supportive Therapie erforderlich, um Beeinträchtigungen/Störungen der Organfunktionen zu kompensieren oder wiederherzustellen. In späteren Therapielinien sind alternative Behandlungsoptionen zunehmend ausgeschöpft, zudem verschlechtert sich mit jedem Rezidiv die Prognose im Hinblick auf den Gesundheitszustand und das Gesamtüberleben (28, 38, 39). Die möglichst lange Aufrechterhaltung der Remission unter einer stabilen Therapie stellt daher ein weiteres relevantes Therapieziel dar (41).

Die Kontrolle des Therapieansprechens erfolgt über die regelmäßige Bestimmung der *IMWG-Kriterien für Therapieansprechen* (28, 38, 39). Anhand von Veränderungen in Laborparametern (M-Protein, freie Leichtkette im Serum und Urin, Albumin) und der Bildgebung von Knochen gegenüber dem Befund vor Therapiebeginn wird das Ansprechen beurteilt und in verschiedene Kategorien eingeteilt. Entsprechend werden ein (stringentes) vollständiges Ansprechen, ein sehr gutes partielles Ansprechen, ein gutes Ansprechen, eine stabile Erkrankung oder ein Progress festgestellt. Bei der Mehrheit der Patienten, bei denen aufgrund der serologischen Untersuchung und der Bildgebung eine vollständige oder auch stringente vollständige Remission erreicht wurde, werden dennoch Tumorzellen detektiert. Neben den im klinischen Alltag etablierten Kriterien könnte daher zukünftig auch die Kontrolle des MRD-Negativitätsstatus (MRD: Minimal Residual Disease), der aktuell vor allem im Rahmen klinischer Studien zur Messung der Tiefe der Remission erhoben wird, als Entscheidungskriterium für den weiteren Verlauf der Therapie eine Rolle in der Patientenversorgung einnehmen (42). Wird ein sehr gutes klinisches Ansprechen (stringentes vollständiges Ansprechen) zusätzlich mit einer weitergehenden Reduktion des Anteils der Myelomzellen an gesunden, kernhaltigen Knochenmarkszellen bis auf ein mit modernen Methoden nachweisbares Level von heute 1 Myelomzelle unter 1 Mio. kernhaltiger Knochenmarkszellen assoziiert, so kann es zu einer deutlich besseren Prognose führen.

Während moderne Kombinationstherapien in der Erstlinientherapie ein progressionsfreies Überleben von mehreren Jahren und teilweise eine Chronifizierung der Erkrankung ermöglichen (43, 44), ist die Dauer der Progressionsfreiheit in späteren Therapielinien in der Regel deutlich verkürzt. Die Therapierefraktärität ist dabei das zentrale Problem in der Kontrolle des Multiplen Myeloms (45, 46). Um diesem Problem weiter zu begegnen, werden auch in späteren Linien zunehmend neue Wirkstoffe erprobt und angewandt, die auch bei bereits stark vorbehandelten und mehrfach refraktären Patienten eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, Verbesserungen in der Lebensqualität der Patienten als auch die Chance auf vollständig therapiefreie Intervalle erwirken können.

Charakterisierung der Zielpopulation

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 (47). 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.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

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 (48). 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 (44). Insbesondere nach Progress auf Therapie mit PI, IMiD sowie Anti-CD38-Antikörper ist die Prognose für ein tiefes und langes Ansprechen sehr gering (49).

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 (49).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Ciltacel

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 Gesamtansprechrate 83,1% und der Anteil der Patienten mit stringentem vollständigem Ansprechen (stringent complete response; sCR) liegt bei 66,9% (50). Die Ansprechrate, 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 (51-56). Im Hinblick auf die Tiefe des Ansprechens übertrifft die Wirksamkeit von Ciltacel selbst die Erstlinientherapie deutlich (Anteil Patienten mit sCR 66,9% für Ciltacel im Vergleich zu ca. 30%) (57, 58). 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 Übertragbarkeit der Ergebnisse aus pivotalen CAR-T Zelltherapie-Studien auf ihren Einsatz in der Versorgungsrealität konnte bereits in Real-World-Evidenz Studien zu bereits zugelassenen CAR-T-Zelltherapien gezeigt werden (59).

Einzig 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). (60)

Die Therapie mit CAR-T-Zellen erlaubt eine einmalige Infusion gefolgt von einer vollständigen 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 Symptombefreiheit 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 (61). Dies spiegelt sich in einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität wider (62).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms

Ein flächendeckendes, umfassendes Krebsregister steht in Deutschland momentan nicht zur Verfügung. Zur Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90) werden daher die durch das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) zur Verfügung gestellten Inzidenz- und Prävalenzschätzungen angeführt.

Die Darstellung erfolgt auf Grundlage der aktuellen, im Jahr 2021 veröffentlichten Fassung des Berichts „Krebs in Deutschland“ des RKI, welcher auf den Daten der Landeskrebsregister aus den Jahren 2017/2018 basiert (1). Weiterhin ermöglicht das ZfKD eine gezielte Datenbankabfrage der Fallzahlen sowie der rohen Rate pro 100.000 Einwohner der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2004 bis 2019. Hierbei kann nach verschiedenen, gemäß der internationalen Klassifikation der Krankheiten in der Version 10 (ICD-10) kodierten Krebsdiagnosen differenziert werden. Zusätzlich können die erforderlichen Zahlen in Abhängigkeit von Geschlecht und Altersgruppe extrahiert werden.

Die Angaben zum „Multiplen Myelom“ erfolgen in der Datenbank des ZfKD auf Basis der Oberdiagnose mit der ICD-10 Codierung C90 ohne eine Aufteilung in weitere relevante Unterdiagnosen. Die ICD-10 Codierung C90 seinerseits umfasst jedoch neben dem Multiplen Myelom (C90.0) weiterhin die Plasmazellleukämie (C90.1), das Extramedulläre Plasmazytom

(C90.2) sowie das Solitäre Plasmazytom. Dabei stellt die weitaus größte Anzahl an der Diagnosegruppe C90 das Multiple Myelom mit der ICD-10 Codierungen C90.0 dar (63). Da zur Bestimmung der spezifischen Prävalenzen und Inzidenzen der ICD-10 Codierung C90.0 nur eine unzureichende Informationsgrundlage hinsichtlich der Anteile an der Oberdiagnose C90 identifiziert wurde, werden für die folgende Darstellung und Prognose der Prävalenz und Inzidenz des Multiplen Myeloms die Daten des RKI aus der ZfKD-Datenbank unverändert herangezogen. Da die Anzahl der Patienten mit einem Multiplen Myelom (C90.0) nur geringfügig von der durch die Oberdiagnose C90 erfassten Patientenanzahl abweicht, stellt dieses Vorgehen eine adäquate Ableitung der relevanten Patientenpopulation sicher.

Vorbetrachtung des Multiplen Myeloms

An der Gesamtheit der verschiedenen onkologischen Erkrankungen stellen solide Tumore wie Brust-, Lungen-, und Darmkrebs gegenüber den selteneren hämatologischen Neoplasien den Hauptanteil dar (1). Innerhalb der sehr heterogenen und facettenreichen hämatologischen Neoplasien repräsentiert sich das Multiple Myelom hinter den Non-Hodgkin-Lymphomen und den Leukämien als dritthäufigste Erkrankung (1).

Das Multiple Myelom tritt in der Regel im höheren Lebensalter auf. Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr sind eher selten. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen steigt die Rate an Neuerkrankungen mit zunehmendem Alter an (Abbildung 3-1). Das mediane Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt für Männer bei 72 Jahren und für Frauen bei 74 Jahren (1).

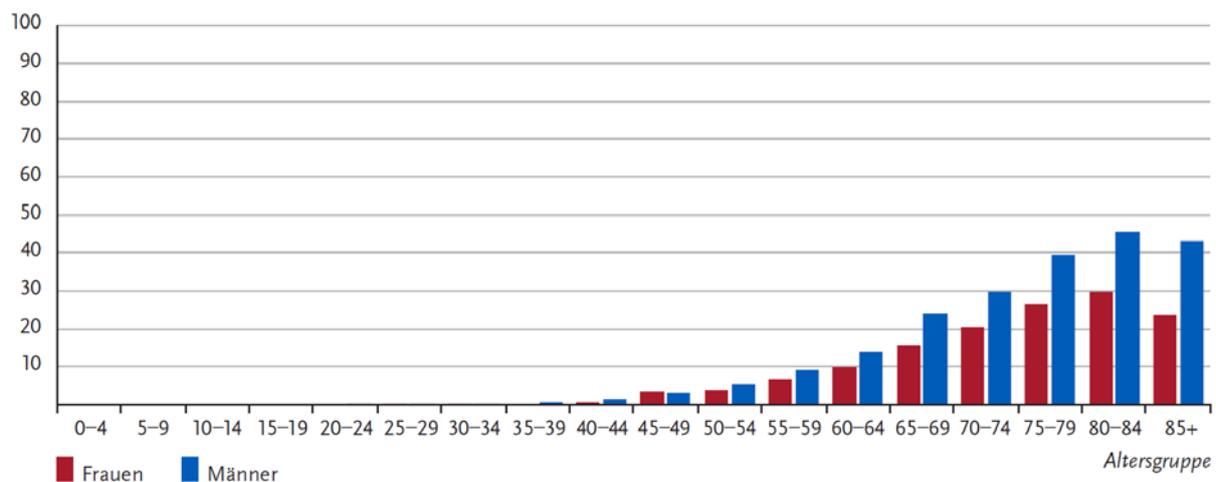


Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 2017-2018 je 100.000 Einwohner)

Quelle: (1)

Für das Berichtsjahr 2018 beträgt die Zahl der Neuerkrankungen bei Männern 3.540 und bei Frauen 2.810 (1). Diese Angaben sind vergleichbar mit denen der Datenbankabfrage für die Inzidenzen für die Berichtsjahre 2018 (Männer: 3.770, Frauen: 2.931) und 2019 (Männer: 3.741, Frauen: 2.949) (letzte Aktualisierung 13.09.2022) (64). Die absolute Zahl der Neuerkrankungsfälle und der Sterbefälle zeigt für beide Geschlechter in den letzten zehn Jahren

eine steigende Tendenz, in den Jahren 2017 und 2018 wurden jedoch eine geringere Anzahl an Neuerkrankungen verzeichnet als im jeweiligen Vorjahr (Abbildung 3-2).

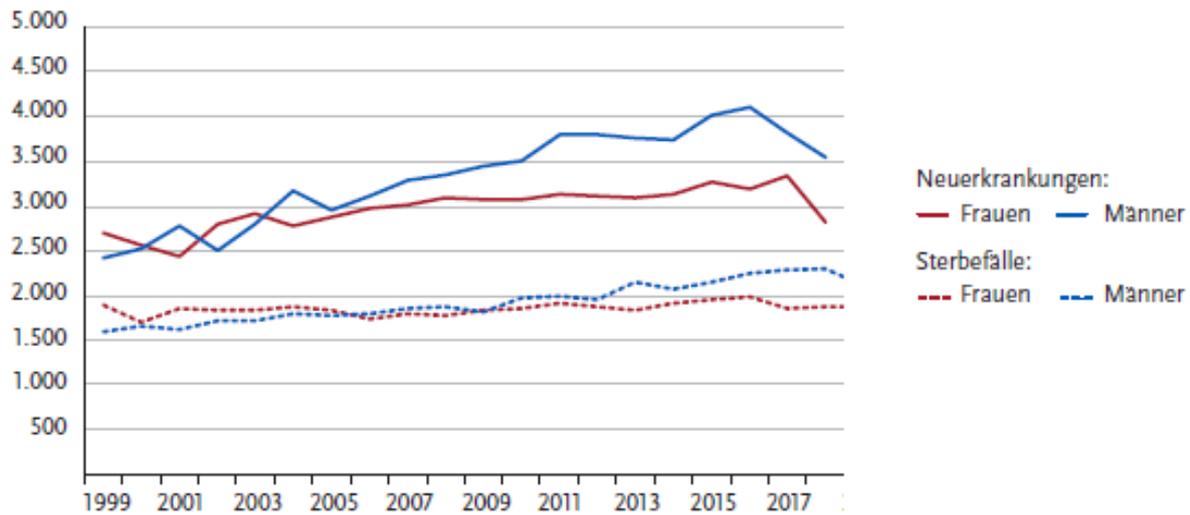


Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C90, Deutschland 1999-2018/2019

Quelle: (1)

Die altersstandardisierten Neuerkrankungs- und Sterberaten sind bei beiden Geschlechtern leicht rückläufig.

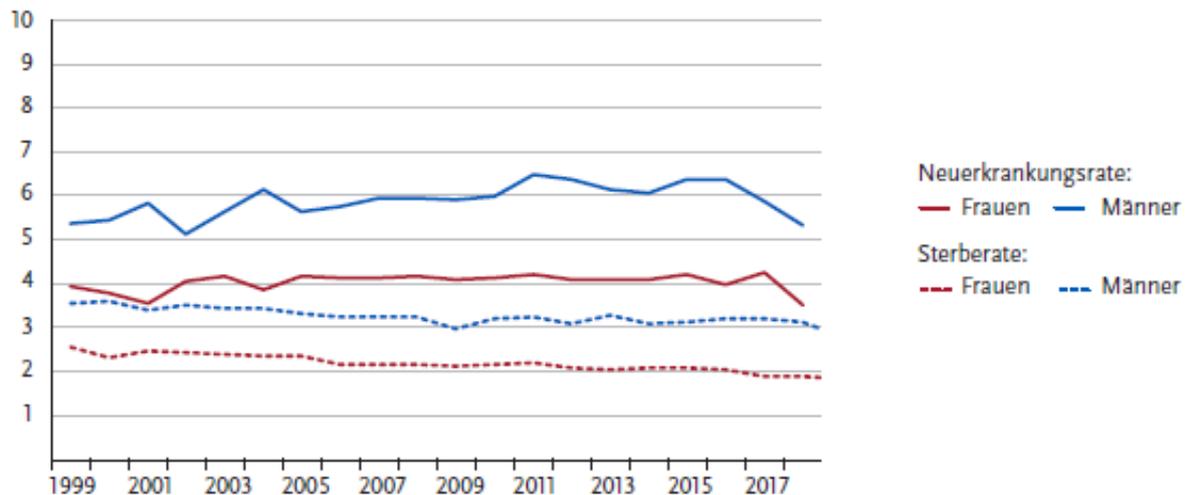


Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C90, Deutschland 1999-2018/2019 (je 100.000 Einwohner)

Quelle: (1)

Inzidenz des Multiplem Myeloms

Anhand der auf einer ZfKD-Datenbank-Abfrage basierenden und nachfolgend dargelegten Fallzahlen für die Jahre 2014 bis 2019 ist generell festzustellen, dass die Anzahl an Neuerkrankungen mit einem Multiplen Myelom seit 2017 tendenziell sinkt und in der Gesamtschau mehr Männer als Frauen von dieser hämatologischen Neoplasie betroffen sind. In den Jahren 2014 bis 2016 hingegen stieg die Anzahl an Neuerkrankungen im Vergleich zum jeweiligen Vorjahr noch an. Für das Berichtsjahr 2019 beträgt die Anzahl der Neuerkrankungen für Frauen 2.949 und für Männer 3.741, was zu einer Gesamtzahl von 6.690 Neuerkrankungen führt (64). Für die Prognose des Jahres 2022 schätzt das RKI, dass insgesamt 6.500 Patienten neu an der Oberdiagnose ICD-10 C90 erkranken (1).

Tabelle 3-4: Inzidenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2014 bis 2019 und Prognose für das Jahr 2022

Jahr	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Prognose des RKI für 2022
Inzidenz, Fallzahlen							
Männer	3.777	4.063	4.204	3.971	3.770	3.741	3.100
Frauen	3.166	3.290	3.204	3.184	2.931	2.949	3.400
Gesamt	6.943	7.353	7.408	7.155	6.701	6.690	6.500
Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner							
Männer	9,5	10,1	10,4	9,7	9,2	9,1	
Frauen	7,7	7,9	7,7	7,6	7,0	7,0	
Gesamt	8,6	9,0	9,1	8,7	8,1	8,1	
Abkürzungen: RKI: Robert Koch-Institut							
Quelle: Datenbankabfrage ZfKD vom 18.11.2022 – Inzidenz; Fallzahl (64) bzw. Rohe Rate (65) pro 100.000 Einwohner in Deutschland; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-85+; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2014-2019.							
Quelle: Prognose 2022 (1)							

In Übereinstimmung mit den zuletzt sinkenden Inzidenzen in den Jahren 2017 bis 2019 prognostiziert das RKI für das Jahr 2022 eine geringere Anzahl an Neuerkrankungen als im Jahr 2019 und geht demnach in seiner Prognose von einer Minderungsrate aus. Diese prognostische 1-Jahres-Inzidenz wird im weiteren Vorgehen neben einer Fortschreibung ab dem Berichtsjahr 2019 zur Herleitung einer Prognose für die folgenden 5 Jahre verwendet. In Tabelle 3-6 wird aus den Daten des ZfKD eine Änderungsrate errechnet, die zur Prognose der Inzidenzen bis 2028 herangezogen werden.

Prävalenz des Multiplen Myeloms

Zur Darstellung der Prävalenz wurde die 5-Jahres-Prävalenz der Oberdiagnose ICD-10 C90 aus der ZfKD-Datenbank herangezogen. Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet hierbei die Anzahl der zum Ende des jeweiligen angegebenen Jahres noch lebenden Patienten, die innerhalb der

vorherigen 5 Jahre erstmal erkrankt sind. Für das Berichtsjahr 2019 beläuft sich die Anzahl der Erkrankten auf 12.383 Männer und 9.529 Frauen, sodass die Gesamtzahl der Erkrankten insgesamt 21.912 beträgt (66).

Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90) für die Jahre 2014 bis 2019 (Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner)

Jahr	2014	2015	2016	2017	2018	2019
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen						
Männer	11.482	11.944	12.333	12.384	12.480	12.383
Frauen	9.575	9.879	9.849	9.888	9.861	9.529
Gesamt	21.057	21.823	22.182	22.272	22.341	21.912
5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Männer	28,8	29,5	30,3	30,3	30,5	30,2
Frauen	23,1	23,7	23,5	23,6	23,4	22,6
Gesamt	26,0	26,6	26,9	27,0	27,0	26,4
Quelle: Datenbankabfrage ZfKD vom 18.11.2022 – 5-Jahres-Prävalenz; Fallzahl (66) bzw. Rohe Rate (67) pro 100.000 Einwohner in Deutschland; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-85+; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2014-2019						

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Prognose der Inzidenz und der 5-Jahres Prävalenz bis zum Jahr 2028

Zur Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms für die nächsten 5 Jahre liegen für Deutschland keine aktuellen Quellen wie Krebsregister oder entsprechende Primärliteratur vor. Zur Schätzung der zukünftigen Neuerkrankungen und Erkrankungen werden aus diesem Grunde die jährlichen Steigerungsraten der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz, basierend auf den Daten des RKI zu den Jahren 2014 bis 2019, ermittelt und zur Prognose herangezogen.

Auf Basis der Fallzahlen von 2014 bis 2019 ergibt sich für die Inzidenz eine Minderungsrate von -0,74% (Tabelle 3-6). Im Vergleich zu der für 2019 berichteten Fallzahl von 6.690 spiegelt diese den durch das RKI für 2022 prognostizierten leichten Rückgang der Neuerkrankungen auf 6.500 wider. Für die Minderungsrate der Inzidenz lässt sich, verglichen mit der Steigerungsrate von 0,11% aus dem Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idecabtagen vicleucel (D-779), eine leicht abnehmende Veränderung aufgrund der bereits genannten, zuletzt sinkenden Neuerkrankungen feststellen (68).

Für die Änderung der 5-Jahres-Prävalenz wird eine jährliche Steigerungsrate von 0,80% herangezogen (Tabelle 3-6). Verglichen mit der im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff

Idecabtagen vicleucel (D-779) ermittelten jährlichen Steigerungsrate der 10-Jahres-Prävalenz von 2,40% ist weiterhin eine geringe Zunahme der Prävalenz festzustellen (68).

Grundsätzlich bestehen bei der Herleitung einer Steigerungsrate Unsicherheiten, die sowohl zu einer Über- als auch zu einer Unterschätzung führen können (Tabelle 3-7). In der vorliegenden Berechnung ergeben sich vor allem Unsicherheiten aufgrund jährlicher Schwankungen in den vom ZfKD berichteten Neuerkrankungen, die sich auch in stärkeren Anpassungen der Prognosen des RKI niederschlagen (vergl. (1) und (69)). Auf der Basis der Datenquellen kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die ermittelten Zahlen die Entwicklung der Fallzahlen adäquat abbilden. Als Berechnungsgrundlage für die Fortschreibung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz wird zum einen das Berichtsjahr 2019 für Prävalenz und Inzidenz und zum anderen die Prognose zur Inzidenz des RKI für das Jahr 2022 herangezogen (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Fortgeschriebene Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2019-2028

Jahr	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Änderung	Inzidenz auf Basis des Jahres 2019 fortgeschrieben									
- 0,74%	6.690	6.640	6.591	6.543	6.494	6.446	6.398	6.351	6.304	6.257
Änderung	Inzidenz auf Basis der Prognose für 2022 fortgeschrieben									
- 0,74%				6.500	6.452	6.404	6.357	6.310	6.263	6.217
Steigerung	Prävalenz auf Basis des Jahres 2019 fortgeschrieben									
0,80%	21.912	22.087	22.264	22.442	22.622	22.803	22.985	23.169	23.354	23.541
<p>Jährliche Steigerungsrate Inzidenz (2014-2019)</p> $= \sqrt[5]{\frac{\text{Inzidenz 2019}}{\text{Inzidenz 2014}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{6.690}{6.943}} - 1 = 0,9926 - 1 = -0,74 \%$ <p>Prognose Inzidenz (auf Basis des Jahres 2019): = $\text{Inzidenz 2019} \times 0,9926^n$ Prognose Inzidenz (auf Basis des Jahres 2022): = $\text{Inzidenz 2022} \times 0,9926^n$</p> <p>Quelle: Datenbankabfrage ZfKD vom 18.11.2022 (64) – Inzidenz; Fallzahl; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-85+; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2014-2019 – eigene Berechnung (70).</p>										
<p>Jährliche Steigerungsrate Prävalenz (2014-2019)</p> $= \sqrt[5]{\frac{\text{Prävalenz 2019}}{\text{Prävalenz 2014}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{21.912}{21.057}} - 1 = 1,0080 - 1 = 0,80 \%$ <p>Prognose Prävalenz (auf Basis des Jahres 2019): = $\text{Prävalenz 2019} \times 1,0080^n$</p> <p>Quelle: Datenbankabfrage ZfKD vom 18.11.2022 (66) – 5-Jahres-Prävalenz; Fallzahl; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-75+; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2014-2019 – eigene Berechnungen (70).</p>										

Ausgehend vom Berichtsjahr 2019 liegt die auf Basis der Minderungsrate von -0,74% ermittelte Inzidenz für das aktuelle Jahr 2023 bei 6.494 Neuerkrankungen und für das letzte Jahr 2022 bei 6.543 Neuerkrankungen. Diese Prognosen liegen somit nah an der durch das RKI für 2022 prognostizierten Inzidenz von 6.500. Werden die Werte auf Basis des Berichtsjahrs 2019 bis ins Jahr 2028 fortgeschrieben, resultieren daraus 6.257 Neuerkrankungen pro Jahr. Eine

Fortschreibung der Werte basierend auf der Prognose des RKI für das Jahr 2022 resultiert in 6.217 Neuerkrankungen im Jahr 2028 (Tabelle 3-6).

Auf Basis der für die 5-Jahres-Prävalenz berechneten Steigerungsrate von 0,80% ergibt sich für das aktuelle Jahr 2023 eine 5-Jahres-Prävalenz von 22.622 (Tabelle 3-6). Für die 5-Jahres-Prävalenz liegen keine Prognosen des RKI vor, sodass lediglich das Berichtsjahr 2019 als Berechnungsgrundlage zur Fortschreibung dient und keine weiteren Referenzwerte herangezogen werden können. Eine Fortschreibung dieser Berechnung ergibt für das Jahr 2028 eine Prognose von 23.541 Patienten.

Tabelle 3-7: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.3

1-Jahres-Inzidenz	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angaben beruhen auf den Daten des RKI und des ZfKD • Schätzung, keine Zählung • Mangelnde Vollzähligkeit der Krebsregistermeldungen • Datenstand aus dem Jahr 2019 erfordert Hochrechnung auf das aktuelle Jahr
5-Jahres-Prävalenz	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angaben beruhen auf den Daten des ZfKD • Schätzung, keine Zählung • Mangelnde Vollzähligkeit der Krebsregistermeldungen • Datenstand aus dem Jahr 2019 erfordert Hochrechnung auf das aktuelle Jahr
Prognose der Inzidenz bis zum Jahr 2028	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fortschreibung beruht auf Zahlen, die ihrerseits unter- oder überschätzt sein können • Für den Rückgang der Inzidenz Fallzahlen in den Jahren 2017-2019 wird vom RKI keine Begründung angeboten
Prognose der Prävalenz bis zum Jahr 2028	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Berechnungen beruhen auf Basis der Annahme einer Steigerungsrate errechnet aus den Prävalenzen aus 2014-2019 • Fortschreibung beruht auf Zahlen, die ihrerseits unter- oder überschätzt sein können
Abkürzungen: RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten	

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt

3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ciltacabtagene autoleucl (Carvykti®)	ca. 1.373 bis 1.487 Patienten (ca. 1.430 Patienten im Mittel)	ca. 1.210 bis 1.310 Patienten (ca. 1.260 Patienten im Mittel)
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: Eigene Berechnungen (70)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Zur Quantifizierung der Zielpopulation sind keine direkten, publizierten Zahlen verfügbar. Es liegt allerdings ein Nutzenbewertungsverfahren in der gegenständlichen Indikation vor, aus dem sich die Größe der Zielpopulation übertragen lässt. Zur Bestimmung der Zielpopulation, wird daher der G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung von Idecabtagene vicleucl (D-779) aus dem Jahr 2022 herangezogen und auf das Jahr 2023 hochgerechnet (71).

Analog zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elotuzumab wird das bereits durch den G-BA anerkannte Vorgehen zur Anwendung der berechneten Steigerungsrate für die 5-Jahres-Prävalenz auf die im Jahr 2022 (D-779) durch den G-BA quantifizierte Zielpopulation angewandt (72).

G-BA Beschluss

Mit dem Beschluss im Nutzenbewertungsverfahren (D-779) zum Wirkstoff Idecabtagene vicleucl am 16.06.2022 liegt eine aktuelle Beurteilung des G-BA vor, aus der die relevante GKV-Zielpopulation abgeleitet werden kann. In dem gegenständlichen Beschluss umfasst die Anzahl der GKV-Patienten gemäß der Zulassung von Idecabtagene vicleucl, ca. 1.200 bis 1.300 Patienten (73). Angesichts der potenziellen Nichteignung einiger Patienten im

gegenständlichen Anwendungsgebiet für eine CAR-T Zelltherapie (vgl. 3.2.1), die bei der Herleitung der Zielpopulation im Nutzenbewertungsverfahren zu Idecabtagen vicleucel (D-779) nicht berücksichtigt wurde, ist jedoch festzuhalten, dass die ermittelte Spanne möglicherweise überschätzt sein könnte.

Bestimmung der GKV-Zielpopulation für 2023

Zur Herleitung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2023 wird die ermittelte Steigerungsrate der 5-Jahres-Prävalenz von 0,80% (Tabelle 3-6) auf die bereits durch den G-BA Beschluss im entsprechenden Anwendungsgebiet zugrunde liegende Patientenzahl angewandt.

Mit Anwendung der Steigerungsrate auf die vom G-BA im Jahr 2022 festgelegte Anzahl von ca. 1.200 bis 1.300 GKV-Patienten (73) ergibt sich für das Jahr 2023 folgende Spanne für die Anzahl an Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet:

$$1.200 \times 1,0080 = \mathbf{1.210}$$

$$1.300 \times 1,0080 = \mathbf{1.310}$$

Insgesamt umfasst die GKV-Zielpopulation der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet damit ca. 1.210 bis 1.310 Patienten. Im Mittel beträgt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation somit ca. 1.260 Patienten. Grundsätzlich wird das Vorgehen auf Grundlage des aktuell vorliegenden Beschlusses aus dem Jahr 2022 als adäquat und geeignet angesehen, um eine realistische Schätzung der gegenständlichen GKV-Zielpopulation für Ciltacel für das Jahr 2023 abzuleiten.

Bestimmung der Zielpopulation 2023

Abschließend muss die im vorausgegangenen Schritt erhaltene GKV-Zielpopulation auf die Gesamtbevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland hochgerechnet werden. Basierend auf einer Bevölkerungszahl in der Bundesrepublik Deutschland von 84,3 Millionen (Stand 21.12.2022) (74) und 74,3 Millionen Versicherten in der GKV im Dezember 2022 (75) ergibt sich ein Anteil der Versicherten in der GKV an der Gesamtbevölkerung von 88,1% (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Anteil GKV-Versicherter in Deutschland im Jahr 2022

2022	
Gesamtbevölkerung Deutschlands^a	84.270.625
GKV-Versicherte insgesamt^b	74.271.046
Anteil GKV-Versicherter %	88,1%
a: basierend auf den Daten des Statistischen Bundesamtes (74)	
b: basierend auf den Daten des Bundesministeriums für Gesundheit (75)	
Abkürzungen GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	
Quelle: Eigene Berechnungen (70).	

Basierend auf einer GKV-Zielpopulation von ca. 1.210 bis 1.310 Patienten resultiert damit eine Zielpopulation in Höhe von ca. 1.373 bis 1.487 Patienten (Tabelle 3-8). Diese Spannen sind als maximale Obergrenze der Zielpopulation zu betrachten, da bei deren Herleitung die potenzielle Nichteignung für eine CAR-T Zelltherapie bei einigen Patienten im Anwendungsgebiet nicht berücksichtigt wurde.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ciltacaptagene Autoleucel (Carvykti)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	Erheblicher Zusatznutzen	Ca. 1.210 bis 1.310 Patienten
Abkürzung: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ciltacel wurde in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden.

Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Um die zu bewertende Erkrankung und die Zielpopulation zu charakterisieren sowie den therapeutischen Bedarf darzulegen, werden für die Informationsbeschaffung des Abschnitts 3.2.1 und 3.2.2 sowohl medizinische Leitlinien und Handbücher als auch Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften herangezogen.

Für die in Abschnitt 3.2.3 abgeleitete Prävalenz und Inzidenz des zu bewertenden Anwendungsgebietes werden die im ZfKD am RKI zusammengefassten Landesdaten herangezogen. Sowohl Prävalenz als auch Inzidenz für die Diagnose ICD-10 C90 sind öffentlich aus der Datenbank abrufbar. Die Prognose der 5-Jahres-Prävalenz für das Multiple Myelom bis zum Jahr 2028 basiert auf den Daten der Datenbank des ZfKD. Die Prognose für die 1-Jahres-Inzidenz für das Multiple Myelom bis zum Jahr 2028 wird ausgehend von der vom RKI gemachten Prognose für das Jahr 2022, die in der öffentlich zugänglichen Gesundheitsberichterstattung des Bundes aufgeführt ist, berechnet.

Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde zudem der Beschluss zur Nutzenbewertung des G-BA zum Wirkstoff Idecabtagen vicleucel herangezogen (71).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. RKI. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Zentrum für Krebsregisterdaten (GEKID). Krebs in Deutschland 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021 [abgerufen am: 23.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html.
2. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113:5412-5417.
3. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3069-3075.
4. Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, González-Calle V, Kastritis E, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer J*. 2020;10(10):102.
5. Blum A, Bazou D, O'Gorman P. Smoldering multiple myeloma: prevalence and current evidence guiding treatment decisions. *Blood Lymphat Cancer*. 2018;8:21-31.
6. Bianchi G, Kyle RA, Larson DR, Witzig TE, Kumar S, Dispenzieri A, et al. High levels of peripheral blood circulating plasma cells as a specific risk factor for progression of smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(3):680-685.
7. Bertamini L, D'Agostino M, Gay F. MRD Assessment in Multiple Myeloma: Progress and Challenges. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021;16(2):162-171.
8. Mack EKM, Hartmann S, Ross P, Wollmer E, Mann C, Neubauer A, et al. Monitoring multiple myeloma in the peripheral blood based on cell-free DNA and circulating plasma cells. *Ann Hematol*. 2022.
9. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2007;138(5):563-579.
10. Eby CS. Bleeding and thrombosis risks in plasma cell dyscrasias. American Society of Hematology Education Program. 2007:158-164.
11. Mukkamalla SKR, Malipeddi D. Myeloma Bone Disease: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12).
12. Girard LP, Soekojo CY, Ooi M, Poon LM, Chng WJ, de Mel S. Immunoglobulin M Paraproteinaemias. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6).
13. Kwaan HC. Hyperviscosity in plasma cell dyscrasias. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2013;55(1):75-83.
14. Leavell Y, Shin SC. Paraproteinemias and Peripheral Nerve Disease. *Clin Geriatr Med*. 2021;37(2):301-312.
15. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia Leitlinien Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose). Stand: November 2022. 2022 [abgerufen am: 22.11.2022]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/amyloidose-leichtketten-al-amyloidose/@@guideline/html/index.html>.

16. Leitlinienprogramm Onkologie. (*Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF*). *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, Februar 2022*. AWMF-Registernummer: 018/035OL. 2022 [abgerufen am: 07.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
17. Blade J, Rosinol L. *Complications of multiple myeloma*. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2007;21:1231-1246.
18. Terpos E, Berenson J, Raje N, Roodman GD. *Management of bone disease in multiple myeloma*. Expert Review of Hematology. 2014;7:113-125.
19. Dispenzieri A, Kyle RA. *Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders*. Best Practice & Research Clinical Haematology. 2005;18:673-688.
20. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. *International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation*. Journal of Clinical Oncology. 2014;32:587-600.
21. Sternlicht H, Glezerman IG. *Hypercalcemia of malignancy and new treatment options*. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2015;11:1779-1788.
22. Menè P, Moioli A, Stoppacciaro A, Lai S, Festuccia F. *Acute Kidney Injury in Monoclonal Gammopathies*. J Clin Med. 2021;10(17).
23. Shah N, Rochlani Y, Pothineni NV, Paydak H. *Burden of arrhythmias in patients with multiple myeloma*. International Journal of Cardiology. 2015;203:305-306.
24. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. *Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011*. British Journal of Haematology. 2011;154:76-103.
25. Antoine-Pepeljugoski C, Braunstein MJ. *Management of Newly Diagnosed Elderly Multiple Myeloma Patients*. Curr Oncol Rep. 2019;21(7):64.
26. Willan J, Eyre TA, Sharpley F, Watson C, King AJ, Ramasamy K. *Multiple myeloma in the very elderly patient: challenges and solutions*. Clin Interv Aging. 2016;11:423-435.
27. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia Leitlinien Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS). Stand: Juli 2021*. 2021 [abgerufen am: 21.03.2022]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-gammopathie-unklarer-signifikanz-mgus/@@guideline/html/index.html>.
28. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. The Lancet Oncology. 2014;15:e538-e548.
29. Majer IM, Castaigne JG, Palmer S, DeCosta L, Campioni M. *Modeling Covariate-Adjusted Survival for Economic Evaluations in Oncology*. Pharmacoeconomics. 2019;37(5):727-737.
30. Rajkumar SV. *Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. Am J Hematol. 2013;88(3):226-235.
31. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. *International staging system for multiple myeloma*. Journal of Clinical Oncology. 2005;23(15):3412-3420.

32. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, et al. *Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma*. Mayo Clinic Proceedings. 2004;79:867-874.
33. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. *Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study*. Leukemia. 2012;26(1):149-157.
34. Moreau P, Joshua D, Chng WJ, Palumbo A, Goldschmidt H, Hájek R, et al. *Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study*. Leukemia. 2017;31(1):115-122.
35. Goldschmidt H, Raab MS, Neben K, Weisel K, Schmidt-Wolf IGH. *Strategien beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom*. Onkologe. 2014;20(3):250-256.
36. Borrello I. *Can we change the disease biology of multiple myeloma?* Leukemia research. 2012;36(SUPPL.1):S3-S12.
37. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. *Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice*. Br J Haematol. 2016;175(2):252-264.
38. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. *International uniform response criteria for multiple myeloma*. Leukemia. 2006;20:1467-1473.
39. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma*. Lancet Oncol. 2016;17(8):e328-e346.
40. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. *Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1*. Blood. 2011;117(18):4691-4695.
41. Ghandili S, Weisel KC, Bokemeyer C, Leyboldt LB. *Current Treatment Approaches to Newly Diagnosed Multiple Myeloma*. Oncol Res Treat. 2021;44(12):690-699.
42. Ding H, Xu J, Lin Z, Huang J, Wang F, Yang Y, et al. *Minimal residual disease in multiple myeloma: current status*. Biomark Res. 2021;9(1):75.
43. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. *Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2021;22(11):1582-1596.
44. Goldschmidt H. *[Multiple myeloma-soon curable?]*. Internist (Berl). 2021;62(5):562-570.
45. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. *Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis*. J Clin Oncol. 2017;35(29):3279-3289.
46. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al. *Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2019;20(1):57-73.
47. Janssen-Cilag GmbH. *Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – medizinisches Fachpersonal im CAR-T Behandlungszentrum. Version: 1.0. Stand der Information: Mai 2022*. 2022.

48. Bird SA, Boyd K. *Multiple myeloma: an overview of management*. Palliat Care Soc Pract. 2019;13:1178224219868235.
49. European Medicines Agency (EMA). *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/594558/2022. Assessment report. Carvykti. International non-proprietary name: ciltacabtagene autoleucl. 24 March 2022. 2022 [abgerufen am: 12.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf.*
50. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen (Baselinecharakteristika, Medianes Follow-Up, Behandlungsabbrüche, Therapieregime, Wirksamkeitsendpunkte)*. 2023.
51. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. *Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma*. New England journal of medicine. 2016;375(8):754-766.
52. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, et al. *Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial*. The lancet Oncology. 2021;22(6):801.
53. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. *Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study*. Lancet (london, england). 2020;396(10245):186.
54. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, Chen C, Zichlin ML, Brun A, et al. *Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial*. Cancer. 2018;124(20):4032.
55. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. *Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma*. New England journal of medicine. 2016;375(14):1319.
56. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. *Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial*. Lancet (london, england). 2021;397(10292):2361.
57. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. *Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study*. Lancet. 2019;394(10192):29-38.
58. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. *Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma*. N Engl J Med. 2019;380(22):2104-2115.
59. Hansen DK, Sidana S, Peres LC, Colin Leitzinger C, Shune L, Shrewsbury A, et al. *Idecabtagene Vicleucl for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience From the Myeloma CAR T Consortium*. Journal of Clinical Oncology. 2023;JCO.22.01365.
60. Martin T, Usmani SZ, Schecter JM, Rocchia T, Jackson CC, Deraedt W, et al. *Updated results from a matching-adjusted indirect comparison of efficacy outcomes for ciltacabtagene autoleucl in CARTITUDE-1 versus idecabtagene vicleucl in KarMMa*

- for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Current Medical Research and Opinion. 2022:1-13.*
61. RTI Health Solutions. *Qualitative Interviews to Evaluate Subject Expectations and Treatment Experiences in a Multiple Myeloma Clinical Study. Final Summary Report. September 30, 2021.* 2021.
62. Weisel K, Mateos MV, Vincent L, Martin T, Berdeja JG, Jakubowiak A, et al. *ADJUSTED COMPARISON OF PATIENT REPORTED OUTCOMES FROM CARTITUDE-1 AND LOCOMOTION COMPARING CILTACABTAGENE AUTOLEUCEL VERSUS REAL WORLD CLINICAL PRACTICE IN TRIPLE-CLASS EXPOSED MULTIPLE MYELOMA.* *Hemasphere.* 2022;6(Supplement 3):1653-1654.
63. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Daratumumab (Darzalex®) Modul 3 A Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Stand: 14.02.2020.* 2020 [abgerufen am: 21.03.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3530/2020-02-14_Modul3A_Daratumumab.pdf.
64. ZfKD. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Datenbankabfrage zur Inzidenz des Multiplen Myeloms. Fallzahlen. Jahre 2014-2019. Datenstand: 13.09.2022.* 2022 [abgerufen am: 18.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
65. ZfKD. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Datenbankabfrage zur Inzidenz des Multiplen Myeloms. Rohe Rate. Jahre 2014-2019. Datenstand: 13.09.2022* 2022 [abgerufen am: 18.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
66. ZfKd. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Datenbankabfrage zur Prävalenz des Multiplen Myeloms. Fallzahlen. Jahre 2014-2019. Datenstand: 13.09.2022.* 2022 [abgerufen am: 18.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
67. ZfKD. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Datenbankabfrage zur Prävalenz des Multiplen Myeloms. Rohe Rate. Jahre 2014-2019. Datenstand: 13.09.2022* 2022 [abgerufen am: 18.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
68. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Idecabtagen vicleucel (Abecma®). Modul 3 A. Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.* 2021 [abgerufen am: 18.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5387/2021_12_28_Modul3A_Idecabtagen_vicleucel.pdf.
69. RKI. Robert Koch-Institut. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Zentrum für Krebsregisterdaten (GEKID). Krebs in Deutschland 2015/2016. Multiples Myelom. 12. Ausgabe 2019.* 2019.

70. Janssen-Cilag GmbH. *Herleitung der Zielpopulation für Ciltacabtagene autoleucl (Ciltacel) bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom*. 2023.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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). Idecabtagen vicleucl (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien). Vom 16. Juni 2022*. 2022 [abgerufen am: 21.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5470/2022-06-16_AM-RL-XII_Idecabtagen%20vicleucl_D-779_Banz.pdf.
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason)*. Stand: 02. April 2020. 2020 [abgerufen am: 21.11.2022].
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Idecabtagen vicleucl (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien). Vom 16. Juni 2022*. 2022 [abgerufen am: 14.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8579/2022-06-16_AM-RL-XII_Idecabtagen%20vicleucl_D-779_TrG.pdf.
74. Destatis. *Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf*. Stand: 21.12.2022. 2022 [abgerufen am: 18.01.2023]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
75. BMG. *Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar bis Dezember 2022 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1)*. Stand: 3. Januar 2023. 2023 [abgerufen am: 18.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2022_bf.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti)	Erwachsene 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.	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von $0,75 \times 10^6$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht (aber nicht mehr als $1,0 \times 10^8$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen).	1 (Einmalige Infusion)	1 (Einmalige Infusion)
Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster of Differentiation; kg: Kilogramm Quelle: (1)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-3 ist der zu bewertende Wirkstoff Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti) aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus basieren auf der Fachinformation von Ciltacel (1).

Hinweis zur Vergleichstherapie

Für erwachsene 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, wurde folgende Vergleichstherapie benannt:

Eine 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 (2-4).

Die Vergleichstherapie umfasst zahlreiche Therapieoptionen, die sich in ihrem Behandlungsmodus deutlich unterscheiden. Es werden sowohl Therapien mit kontinuierlicher als auch begrenzter Behandlungsdauer angegeben. Unter Berücksichtigung der Dauer des Ansprechens kann ein Patient mit einer kontinuierlichen Therapie dauerhaft behandelt werden. Eine zeitlich begrenzte Therapie bedingt, dass der Patient nach Ablauf der Behandlungsdauer eine Folgetherapie verordnet bekommt. Der Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie zeigt, dass in der Studie LocoMMotion, der vergleichenden Analyse zur patientenindividuellen Therapie, die Patienten im Median bereits nach rund 5 Monaten eine Folgetherapie erhalten (5).

Der Therapieansatz von Ciltacel unterscheidet sich grundsätzlich von den Therapieansätzen der Vergleichstherapie. So handelt es sich bei Ciltacel um eine einmalige Infusion mit einer anschließenden therapiefreien Zeit, die mindestens 28 Monate beträgt (Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie in CARTITUDE-1 nicht erreicht) (5). Im Infusionsjahr fallen demnach die Kosten für Ciltacel einmalig an, wohingegen in den Folgejahren der gesetzlichen Krankenkasse keine weiteren Kosten für Folgetherapien entstehen.

Um eine Vergleichbarkeit zu schaffen, werden die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung in Modul 3 normalerweise als Jahrestherapiekosten pro Patient angegeben. Die Kosten der patientenindividuellen Therapie müssten somit ebenfalls über mehrere Jahre dargestellt werden, um einen stichhaltigen Vergleich mit Ciltacel zu ermöglichen. Dies kann jedoch aufgrund der kurzen Dauer bis zur nachfolgenden Therapielinie und der damit verbundenen patientenindividuellen Therapieentscheidungen nicht pauschalisiert erfolgen. Dementsprechend werden im Folgenden die Kosten der Vergleichstherapie nicht weiter aufgeschlüsselt.

Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti)

Ciltacel ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (1).

Ciltacel 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 (1).

Die Behandlung besteht aus einer Einzeldosis zur Infusion, die eine Dispersion von CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen in einem Infusionsbeutel enthält. Die Zieldosis beträgt $0,75 \times 10^6$ CAR-positiv lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht (aber nicht mehr als $1,0 \times 10^8$ CAR-positiv lebensfähige T-Zellen). Aufgrund der einmaligen Infusion ergibt sich pro Patient eine Behandlung bzw. ein Behandlungstag im ersten Behandlungsjahr. Es erfolgen keine weiteren Gaben in den Folgejahren (1).

Behandlungsmodus der Vergleichstherapie

Patientenindividuell unterschiedlich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ciltacabtagene Autoleucl (Carvykti)	Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von $0,75 \times 10^6$ CAR-positiv lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht (aber nicht mehr als $1,0 \times 10^8$ CAR-positiv lebensfähigen T-Zellen).	1 (Einmalige Infusion)
Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich		
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl</i>			

für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster of Differentiation; kg: Kilogramm

Quelle: (1)

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlung s-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ciltacabtagene Autoleucl (Carvykti)	Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen anti-CD38-Antikörper, und die während der	1 (Einmalige Infusion)	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von $0,75 \times 10^6$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht (aber nicht mehr als $1,0 \times 10^8$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen). ^a	$0,75 \times 10^6$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen x 77 kg = 57.750.000 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (aber nicht mehr als 77.000.000)

	letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.			
Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich			
<p>a: Patienten mit einem Gewicht von <100 kg: $0,5-1,0 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht; Patienten mit einem Gewicht von >100 kg: $0,5-1,0 \times 10^8$ CAR positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Gewicht)</p> <p>Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster of Differentiation; kg: Kilogramm</p> <p>Quelle: (1)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2017“ zugrunde gelegt (6). Das durchschnittliche KG ist dort mit 77 kg beschrieben.

Zu bewertendes Arzneimittel

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti)

Die Gabe von Ciltacel erfolgt als patientenspezifische einmalige Infusion mit einer Zieldosis von $0,75 \times 10^6$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht (aber nicht mehr als $1,0 \times 10^8$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen).

Bei einem Gewicht von 77 kg ergibt sich somit eine Dosierung von 57.750.000 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (aber nicht mehr als 77.000.000).

Eine patientenspezifische Einzeldosis zur Infusion besteht aus einer Dispersion von lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen.

Vergleichstherapie

Patientenindividuell unterschiedlich.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n)

Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti)	420.000,00€ für eine patientenspezifische Infusion	420.000,00€ für eine patientenspezifische Infusion
Vergleichstherapie		
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>a: Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti) ist ausschließlich als Klinikpackung verfügbar. Es wird der Klinik-Einkaufspreis in Höhe von 420.000,00 € dargestellt. Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti) ist von der Umsatzsteuer befreit und es fällt kein Großhandelszuschlag an, da Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti) nicht über den Großhandel vertrieben wird.</p> <p>b: Für Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti) fallen kein gesetzlicher Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V und kein Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 12% für patentgeschützte nicht festbetragsgebundene Produkte des pharmazeutischen Unternehmers an.</p> <p>Abkürzung: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>Quelle: (7)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Preise basieren auf Angaben aus der Lauer-Taxe (7).

Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Ciltacabtagene Autoleucl (Carvykti)

Die Ermittlung der Jahrestherapiekosten von Ciltacel erfolgt auf Basis von Klinikpackungen, da die Infusionsdispersion ausschließlich als Klinikpackung verfügbar ist. Entsprechend wird in Tabelle 3-6 der Klinik-Einkaufspreis dargestellt.

Ciltacel wird nicht über den Großhandel vertrieben, weshalb kein Großhandelszuschlag anfällt. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 und § 130a Abs. 1b SGB V, d. h. der Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 12% des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers, fallen für Ciltacel nicht an. Außerdem ist Ciltacel von der Umsatzsteuer befreit. Für die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten wird daher gemäß den Angaben der Lauer-Taxe der Klinik-Einkaufspreis in Höhe von 420.000,00 € herangezogen.

Kosten der Vergleichstherapie

Patientenindividuell unterschiedlich.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistung:</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid 300 mg/m ² KOF i.v.	3 x vor Infusion mit Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti)	3
		<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistung:</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin 30 mg/m ² KOF i.v.	3x vor Infusion mit Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti)	3
		<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistung:</i> Prämedikation ^a : Paracetamol 650 mg – 1.000 mg i.v. oder p. o.	1 x vor Infusion mit Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti)	1
		<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistung:</i> Prämedikation ^a : H1-Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) 25 mg – 50 mg i.v. oder p. o	1 x vor Infusion mit Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti)	1
		<i>Sonstige GKV-Leistungen:</i> Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	1 x vor jeder Infusion mit Cyclophosphamid	3
		1 x vor jeder Infusion mit Fludarabin	3	
Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich			
a: Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti) ist ausschließlich als Klinikpackung verfügbar. Folglich wird im Weiteren eine stationäre Anwendung angenommen. Die Kosten für die vor der Administration von Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti) empfohlene Prämedikation sind im Rahmen der anfallenden Kosten für einen Aufenthalt zur stationären Infusion von Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti) abgegolten und werden deshalb nicht bei der weiteren Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie der				

Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patienten für Ciltacabtagene Autoleucl (Carvykti) dargestellt.

Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; CD: Cluster of Differentiation; etc.: et cetera; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; p. o.: peroral; z. B.: zum Beispiel

Quelle: (1)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In Tabelle 3-15 werden alle zusätzlich notwendigen sowie sonstigen GKV-Leistungen dargestellt, die im Rahmen der Behandlungen mit Ciltacel gemäß der Fachinformationen nötig sind.

Es werden ausschließlich Kosten für zusätzlich notwendige und/oder sonstige GKV-Leistungen, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen, berücksichtigt. Nicht berücksichtigt werden ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse/Infusionsbesteck), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs/des Krankheitsverlaufs und Leistungen ohne regelhafte Unterschiede zwischen einzelnen Wirkstoffen und ihren Kombinationspartnern wie insbesondere die hämatologische, onkologische Zusatzpauschale.

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2017“ (6) zugrunde gelegt. Die Körpergröße kann aus dieser Statistik mit 1,72 m entnommen werden. Daraus errechnet sich mit der DuBois-Formel eine KOF von 1,90 m², die angesetzt wird (8).

Gemäß Fachinformation sind im Zusammenhang mit der Anwendung von Ciltacel eine Leukapherese sowie eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bestehend aus Cyclophosphamid und Fludarabin notwendig. Vor der Infusion von Ciltacel sollte zudem eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin oder einem Äquivalent gegeben werden (1).

Zur Berechnung der zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen sowie zur weiteren Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient für Ciltacel werden, wie in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu CAR-T-Zelltherapien (9-12), ausschließlich die Arzneimittelkosten von Fludarabin und Cyclophosphamid für die Lymphozytendepletion sowie die gemäß Hilfstaxe anfallenden Zuschläge für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung als zusätzlich notwendige bzw. sonstige GKV-Leistungen angesetzt.

Leukapherese:

Vor der Herstellung von Ciltacel erfolgt eine Leukapherese zur Entnahme von mononukleären peripheren Blutzellen des Patienten. Die Leukapherese gehört laut G-BA zur Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Abs. 14 Arzneimittelgesetz (AMG). Daher sind diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel zu berücksichtigen (9-12). Aus diesem

Grund werden die Kosten der Leukapherese bei der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie der weiteren Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patienten für Ciltacel nicht dargestellt.

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion:

Gemäß Fachinformation soll vor Infusion von Ciltacel eine Lymphozytendepletion durchgeführt werden. Das Behandlungsschema besteht Cyclophosphamid (täglich 300 mg/m² intravenös über 3 Tage) sowie Fludarabin (täglich 30 mg/m² intravenös über 3 Tage) (1). Neben den Arzneimittelkosten für Cyclophosphamid und Fludarabin sind bei jeder Applikation beider Arzneimittel sonstige GKV-Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung zu berücksichtigen, die der Hilfstaxe entnommen werden können (13).

Prämedikation:

30 bis 60 Minuten vor der Infusion mit Ciltacel soll gemäß Fachinformation eine Prämedikation mit einem Antipyretikum (650 mg bis 1.000 mg orales oder intravenöses Paracetamol) und einem Antihistaminikum (25 mg bis 50 mg orales oder intravenöses Diphenhydramin oder Äquivalent) erfolgen (1).

Die Kosten, für die vor der Administration von Ciltacel empfohlene Prämedikation sind im Rahmen der anfallenden Kosten für einen Aufenthalt zur stationären Infusion von Ciltacel abgegolten und werden deshalb nicht bei der weiteren Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie der Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patienten für Ciltacel dargestellt.

DRG-Fallpauschalen:

Die Behandlung mit einer CAR-T-Zelltherapie bzw. mit Ciltacel ist bisher nicht mit einer spezifischen DRG im DRG-Fallpauschalenkatalog abgebildet. Somit ist nicht explizit festgelegt, über welche DRG diese Leistungen im vorliegenden Anwendungsgebiet abgerechnet werden. Die anfallenden DRG-Kosten pro Patient können daher variieren (14). Die stationär anfallenden Kosten für die Therapie mit Ciltacel sind daher nicht bewertbar. Sie werden deshalb nicht in der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie der weiteren Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid 300 mg/m ² KOF i.v. (ENDOXAN; Baxter Deutschland GmbH Medication Delivery; PZN: P00334480; 200 mg Cyclophosphamid, 10 St, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; AVP: 62,76 €) GKV-Kosten pro Packung: 55,87 €[2,00 €; 4,89 €]	16,76 €
Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin 30 mg/m ² KOF i.v. (FLUDARABIN Accord; Accord Healthcare GmbH; PZN: P11123929; 25 mg/ml; 1 x 2 ml; Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung; AVP: 118,50 €) GKV-Kosten pro Packung: 111,41 €[2,00 €; 5,09 €]	222,82 €
Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	81,00 €
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (2,00 € pro Packung für verschreibungspflichtige Präparate)</p> <p>b: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V in Höhe von 12% für patentgeschützte nicht festbetragsgebundene Produkte des pharmazeutischen Unternehmers (nach § 130a Abs. 1 SGB V 6% für patentfreie, wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Arzneimittel), ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10% für nicht festbetragsgebundene generische Arzneimittel)</p> <p>Abkürzungen: AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück</p> <p>Quelle: (7, 13, 15, 16)</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-16 werden die Kosten pro Leistung für die zusätzlich notwendigen sowie für sonstige GKV-Leistungen dargestellt. Handelt es sich bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen um ein Arzneimittel für die Lymphozytendepletion im Rahmen einer CAR-T-Zelltherapie mit Ciltacel, werden in Tabelle 3-16 zwar die Kosten pro GKV-Leistung dargestellt, für die weiteren Berechnungen der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-17 und Tabelle 3-18 wird hingegen die benötigte Anzahl an Packungen, die zur Deckung des Jahresverbrauchs nötig ist, einbezogen.

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenverkaufspreis (AVP) notiert. Diese beinhalten den Apothekenrabatt nach

§ 130 SGB V in Höhe von 2,00 € den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1b SGB V für patentgeschützte nicht festbetragsgebundene Arzneimittel oder alternativ den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel und ggf. den Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V. Die Preise basieren auf Angaben aus der Lauer-Taxe (7). Sofern Festbeträge nach § 35 SGB V vorhanden sind, werden diese herangezogen.

Die sonstigen GKV-Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung sowie die sonstigen GKV-Kosten für die Herstellung einer Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern werden der Hilfstaxe entnommen. Der „Arbeitspreis“ zur Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung wurde dem „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung) – Hilfstaxe“ mit Gültigkeit ab 01.10.2009 und 10. Ergänzungsvereinbarung zum 01.03.2020 entnommen. Hierin wird in der Anlage 3 Teil 2 Ziffer 8 festgelegt, dass für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösungen 81,00 € abrechnungsfähig sind (13).

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion:

Cyclophosphamid

Die Dosierung von Cyclophosphamid als Chemotherapie zur Lymphozytendepletion beträgt 300 mg/m² KOF (15). Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m² entspricht dies 570 mg Cyclophosphamid pro Gabe, was mit 3 Durchstechflaschen à 200 mg abgedeckt werden kann. Für die 3-tägige Gabe von Cyclophosphamid werden demnach insgesamt 9 Durchstechflaschen à 200 mg pro Patient benötigt. Die Kosten für Cyclophosphamid (Endoxan®) 200 mg, 10 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 62,76 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 4,89 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 €

200 mg (10 Stück): 62,76 € - 4,89 € - 2,00 € = 55,87 €

Es ergeben sich zusätzlich notwendige Kosten pro GKV-Leistung von 16,76 €

Fludarabin

Die Dosierung von Fludarabin als Chemotherapie zur Lymphozytendepletion beträgt 30 mg/m² KOF (16). Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m² entspricht dies 57 mg Fludarabin pro Gabe, was mit 2 Durchstechflaschen à 50 mg abgedeckt werden kann. Für die 3-tägige Gabe von Fludarabin werden demnach insgesamt 6 Durchstechflaschen à 50 mg pro Patient benötigt. Die Kosten für Fludarabin (FLUDARABIN Accord®) 50 mg, 1 Stück ergeben sich aus dem AVP in Höhe von 118,50 € reduziert um den Herstellerabschlag des pharmazeutischen Unternehmens in Höhe von 5,09 € sowie um den Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 €

50 mg (1 Stück): 118,50 € - 5,09 € - 2,00 € = 111,41 €

Es ergeben sich zusätzlich notwendige Kosten pro GKV-Leistung von 222,82 €

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti)	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.	<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid 300 mg/m ² KOF i.v.	55,87 €
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin 30 mg/m ² KOF i.v.	3 x 222,82 € = 668,46 €
		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i> Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion (Cyclophosphamid)	3 x 81,00 € = 243,00 €
		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i> Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion (Fludarabin)	3 x 81,00 € = 243,00 €
Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich		
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; CD: Cluster of Differentiation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm Quelle: (1, 7, 13)			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel -kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapi ekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti)	Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodu-lator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogres-sion zeigten.	420.000,00 €	724,33 €	486,00 €	421.210,33 €
Vergleichstherapie					

Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; CD: Cluster of Differentiation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Zu bewertendes Arzneimittel

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti)

Bei Ciltacel handelt es sich um eine einmalige Gabe. Demnach belaufen sich die Arzneimittelkosten für Ciltacel auf einmalig 420.000,00 € pro Patient im ersten Behandlungsjahr. Darüber hinaus müssen im ersten Behandlungsjahr zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 724,33 € sowie sonstige GKV-Leistungen in Höhe von 486,00 € pro Patient berücksichtigt werden.

Daraus ergeben sich für die Behandlung mit Ciltacel einmalig GKV-Gesamtkosten in Höhe von 421.210,33 € pro Patient im ersten Behandlungsjahr. In den Folgejahren fallen keine weiteren Kosten an.

Vergleichstherapie

Patientenindividuell unterschiedlich.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulatem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ciltacel ist gemäß Fachinformation indiziert zur 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, die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (1). Die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird auf 1.210 bis 1.310 Patienten geschätzt.

Unter der Voraussetzung, dass keine Kontraindikationen gegenüber Ciltacel bestehen, kommen grundsätzlich alle Patienten aus der GKV-Zielpopulation für eine Behandlung mit Ciltacel in Frage. Es kann allerdings nicht angenommen werden, dass alle Patienten im Anwendungsgebiet mit Ciltacel behandelt werden. Die Behandlung mit Ciltacel ist gemäß Fachinformation zudem ausschließlich qualifizierten und zertifizierten Behandlungszentren vorbehalten (1).

Kontraindikationen

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (Dimethylsulfoxid) ist die Behandlung mit Ciltacel kontraindiziert. Weiterhin sind mögliche Kontraindikationen gegenüber Fludarabin oder Cyclophosphamid als aktive Substanzen zur Lymphozytendepletion zu beachten. Es liegen keine Angaben zu Patientenanteilen mit Kontraindikationen gegenüber Ciltacel vor, sodass der Einfluss von Kontraindikationen keine Berücksichtigung in der Ableitung von Versorgungsanteilen finden kann.

Therapieabbrüche

Die Behandlung mit Ciltacel erfolgt als einmalige Infusion. Therapieabbrüche sind daher bei der Bestimmung der Versorgungsanteile von Ciltacel nicht zu berücksichtigen.

Patientenpräferenzen

Es liegen keine Daten über Patientenpräferenzen vor, die einen Rückschluss auf den Einfluss dieses Faktors auf den Versorgungsanteil von Ciltacel im gegenständlichen Anwendungsgebiet zulassen würden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine belastbare Quantifizierung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Ciltacel im gegenständlichen Anwendungsgebiet ist aufgrund der begrenzten Informationen zu potenziell limitierenden Einflussfaktoren nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zusätzlich notwendigen Leistungen zulasten der GKV sind den Fachinformationen der genannten Arzneimittel sowie der Hilfstaxe entnommen. Die Kosten der Arzneimittel sind aus der Lauer-Taxe entnommen. Die Kostenberechnung beruhen auf den Angaben aus den Fachinformationen und dem Mikrozensus 2017 bei Dosierungen abhängig vom KG oder der KOF. Die Angaben zum Versorgungsanteil unterliegen der unternehmenseigenen Schätzung.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Janssen-Cilag International N.V. *Fachinformation CARVYKTI® Infusionsdispersion. Stand: Dezember 2022.* 2022. www.fachinfo.de.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-220. (Datum: 18. Februar 2019) JNJ-68284528 zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom.* 2019.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-081. (Datum: 13. August 2019). JNJ-68284528 zur Behandlung des Multiplen Myeloms.* 2019.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-098. (Datum: 2. September 2021) Ciltacabtagene Autoleucel zu Behandlung des Multiplen Myeloms.* 2021.
5. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen (Baselinecharakteristika, Medianes Follow-Up, Behandlungsabbrüche, Therapieregime, Wirksamkeitsendpunkte).* 2023.
6. Destatis. *Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017.* 2018 [abgerufen am: 14.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
7. Lauer-Fischer GmbH. *LAUER-TAXE® Online 4.0, Stand: 15.02.2023.* 2023.

8. Du Bois D, Du Bois EF. *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-311; discussion 312-303.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Idecabtagen vicleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien)*. Vom 16. Juni 2022. 2022 [abgerufen am: 14.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8579/2022-06-16_AM-RL-XII_Idecabtagen%20vicleucel_D-779_TrG.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Tisagenlecleucel Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom*. Vom 17. September 2020. 2020 [abgerufen am: 14.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6853/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCL_D-530_TrG.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Axicabtagen-Ciloleucel*. Vom 2. Mai 2019. 2019 [abgerufen am: 14.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5742/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten)*. Vom 5. August 2021. 2021 [abgerufen am: 14.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7740/2021-08-05_AM-RL-XII_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_D-633_TrG.pdf.
13. GKV-Spitzenverband. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen, 10. Ergänzungsvereinbarung*. Stand: 1. März 2022. 2022 [abgerufen am: 14.12.2022]. Verfügbar unter: https://gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
14. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Axicabtagen-Ciloleucel (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Dossierbewertung. Version 1.0. Auftrag: G18-19. Stand: 29.01.2019. IQWiG-Berichte - Nr. 716*. 2019 [abgerufen am: 14.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2749/2018-11-01_Bewertung-TherapiekostenPatientenzahlen-IQWiG_Axicabtagen-Ciloleucel-D-416.pdf.
15. Baxter Oncology GmbH. *Fachinformation Endoxan*. Stand: März 2021. 2021 [abgerufen am: 14.12.2022]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
16. Accord Healthcare B.V. *Fachinformation Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung*. Stand: März 2019. 2019 [abgerufen am: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2022-08/Accord_Fachinformation_Fludarabin.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zu einer qualitätsgesicherten Anwendung von Carvykti® 3,2 x 10⁶ – 1,0 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion sind der Fachinformation (Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) der EPAR (European Public Assessment Report) Product Information) entnommen (1).

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.

Dosierung und Art der Anwendung

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 muss das qualifizierte Behandlungszentrum mindestens 1 Dosis Tocilizumab für den Fall eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS) bereithalten, wobei innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorherigen Dosis eine weitere Dosis zur Verfügung stehen muss (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Für den Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses gemäß der Liste für Lieferengpässe der Europäischen Arzneimittelagentur nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeigneten Alternativmaßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS verfügbar sein.

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

Dosierung

Carvykti® ist zur autologen Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die Behandlung besteht aus einer Einzeldosis zur Infusion, die eine Dispersion von CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen in einem Infusionsbeutel enthält. Die Zieldosis beträgt

$0,75 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht (aber nicht mehr als $1,0 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen).

Patienten mit einem Gewicht von 100 kg und darunter: $0,5 - 1,0 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht. Patienten mit einem Gewicht über 100 kg: $0,5 - 1,0 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Gewicht).

Weitere Informationen zur Dosis enthält das beiliegende Chargeninformationsblatt (LIS, Lot Information Sheet).

Bridging-Therapie (Überbrückungstherapie)

Vor der Infusion mit Carvykti® ist eine Bridging-Therapie nach Ermessen des Verordners in Betracht zu ziehen, um die Tumorlast zu verringern oder die Erkrankung zu stabilisieren.

Vorbehandlung (Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion)

Das Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion muss aufgeschoben werden, wenn ein Patient schwerwiegende Nebenwirkungen von vorangegangenen Bridging-Therapien aufweist (einschließlich klinisch relevanter aktiver Infektionen, kardialer Toxizität und pulmonaler Toxizität).

Vor Einleitung des Behandlungsschemas zur Lymphozytendepletion muss die Verfügbarkeit von Carvykti® bestätigt sein.

Das Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus Cyclophosphamid 300 mg/m^2 intravenös und Fludarabin 30 mg/m^2 intravenös, soll täglich über 3 Tage angewendet werden. Die Carvykti®-Infusion soll fünf bis sieben Tage nach Beginn des Behandlungsschemas zur Lymphozytendepletion erfolgen. Wenn das Abklingen der durch das Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion verursachten Toxizitäten auf Grad 1 oder weniger länger als 14 Tage dauert und es dadurch zu Verzögerungen bei der Carvykti®-Anwendung kommt, soll das Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion frühestens 21 Tage nach der ersten Dosis des ersten Lymphozytendepletionsschemas erneut angewendet werden.

Für Dosisanpassungen von Cyclophosphamid und Fludarabin siehe die entsprechenden Fachinformationen von Cyclophosphamid und Fludarabin.

Prämedikation

Die folgenden Arzneimittel zur Prämedikation sollen allen Patienten 30 bis 60 Minuten vor der Carvykti®-Infusion gegeben werden:

- Antipyretikum (650 bis 1.000 mg orales oder intravenöses Paracetamol)
- Antihistaminikum (25 bis 50 mg orales oder intravenöses Diphenhydramin oder Äquivalent).

Die Anwendung prophylaktischer systemischer Kortikosteroide soll vermieden werden, da sie die Wirkung von Carvykti® beeinträchtigen können.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten, die seropositiv für das Hepatitis-B-Virus (HBV), das Hepatitis-C-Virus (HCV) oder das humane Immundefizienz-Virus (HIV) sind

Es liegen derzeit keine Erfahrungen mit der Herstellung von Carvykti® für Patienten mit positiver Testung auf HIV-, aktive HBV- oder aktive HCV-Infektion vor. Das Screening auf HBV, HCV und HIV sowie auf andere infektiöse Erreger muss vor der Entnahme von Zellen für die Herstellung durchgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Carvykti® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Carvykti® ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Verwenden Sie KEINEN leukozytendepletierenden Filter.

Vorbereitung von Carvykti® für die Infusion

Vor der Infusion und während der Erholungsphase muss sichergestellt sein, dass Tocilizumab oder eine geeignete Alternative für den Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses gemäß der Liste für Lieferengpässe der Europäischen Arzneimittelagentur nicht verfügbar ist, und eine Notfallausrüstung verfügbar sind.

Vor der Infusion muss bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patientenangaben auf der Carvykti®-Kryokassette, dem Infusionsbeutel und dem LIS übereinstimmt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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®, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Die Gegenanzeigen der lymphozytendepletierenden Chemotherapie und der unterstützenden Therapie sind zu beachten.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Rückverfolgbarkeit***

Es gelten die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit von zellbasierten Arzneimitteln für neuartige Therapien. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach Ablauf des Verfalldatums des Arzneimittels aufbewahrt werden.

Allgemeines***Autologe Anwendung***

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 LIS nicht mit der Identität des Patienten übereinstimmen.

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 Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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

Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS)

Nach der Carvykti®-Infusion kann ein Zytokin-Freisetzungssyndrom mit tödlichen oder lebensbedrohlichen Reaktionen auftreten.

Bei fast allen Patienten trat nach der Carvykti®-Infusion ein CRS auf, wobei die Mehrzahl der Fälle vom Grad 1 oder Grad 2 waren (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die mediane Zeit von der Carvykti®-Infusion (Tag 1) bis zum Auftreten eines CRS betrug 7 Tage (Spanne: 1 bis 12 Tage). Bei etwa 90% der Patienten trat das CRS nach Tag 3 des Erhalts der Carvykti®-Infusion auf.

In fast allen Fällen betrug die Dauer des CRS zwischen 1 und 15 Tagen (mediane Dauer: 4 Tage). Neunzig Prozent der Patienten wiesen eine CRS-Dauer von ≤ 7 Tagen auf.

Klinische Anzeichen und Symptome eines CRS können u. a. Fieber (mit oder ohne Rigor), Schüttelfrost, Hypotonie, Hypoxie und erhöhte Leberenzymwerte sein. Zu den potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen des CRS können Herzfunktionsstörungen, neurologische Toxizität und hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) gehören. Bei Patienten, die eine HLH entwickeln, kann das Risiko für schwere Blutungen erhöht sein. Patienten sollen engmaschig auf Anzeichen oder Symptome dieser Ereignisse, einschließlich Fieber, überwacht werden. Zu den Risikofaktoren für ein schweres CRS gehören eine hohe Tumorlast vor der Infusion, eine aktive Infektion und ein frühes Auftreten von Fieber oder anhaltendes Fieber nach 24 Stunden einer symptomatischen Behandlung.

Die Carvykti®-Infusion muss aufgeschoben werden, wenn bei dem Patienten noch nicht abgeklungene schwerwiegende Nebenwirkungen aus vorangegangenen Therapien zur Lymphozytendepletion oder Bridging-Therapien (einschließlich kardialer Toxizität und pulmonaler Toxizität), eine rasche Krankheitsprogression und eine klinisch relevante aktive Infektion vorliegen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Es soll eine angemessene prophylaktische und therapeutische Behandlung von Infektionen erfolgen und sichergestellt werden, dass aktive Infektionen vor der Carvykti®-Infusion vollständig abgeklungen sind. Infektionen können auch gleichzeitig mit einem CRS auftreten und das Risiko für einen tödlichen Verlauf erhöhen.

Die Verfügbarkeit von mindestens einer Dosis Tocilizumab zur Anwendung im Falle eines CRS muss vor der Infusion sichergestellt werden. Das qualifizierte Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren

Tocilizumab-Dosis haben. Für den Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses gemäß der Liste für Lieferengpässe der Europäischen Arzneimittelagentur nicht verfügbar ist, muss das Behandlungszentrum Zugang zu geeigneten Alternativmaßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS haben. Die Patienten sollen täglich für 14 Tage nach der Carvykti®-Infusion in einer qualifizierten klinischen Einrichtung und dann regelmäßig für weitere zwei Wochen nach der Carvykti®-Infusion auf Anzeichen und Symptome eines CRS überwacht werden.

Die Patienten sollen angewiesen werden, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen eines CRS sofort einen Arzt aufzusuchen. Bei den ersten Anzeichen eines CRS muss der Patient sofort hinsichtlich einer stationären Krankenhausaufnahme untersucht werden und unterstützende Maßnahmen, eine Behandlung mit Tocilizumab oder eine Behandlung mit Tocilizumab und Kortikosteroiden sollen entsprechend den Angaben in Tabelle 3-19 eingeleitet werden.

Bei Patienten mit schwerem oder nicht ansprechendem CRS muss eine Untersuchung auf HLH in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einer hohen Tumorlast vor der Infusion, frühem Auftreten von Fieber oder anhaltendem Fieber nach 24 Stunden soll eine frühzeitige Behandlung mit Tocilizumab in Betracht gezogen werden. Die Anwendung myeloischer Wachstumsfaktoren, insbesondere des Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors (Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor, GM-CSF), muss während des CRS vermieden werden. Bei Patienten mit hoher Tumorlast ist eine Verringerung der Ausgangslast mittels einer Bridging-Therapie vor der Infusion mit Carvykti® in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms in Verbindung mit Carvykti®

Bei Verdacht auf ein CRS ist gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3-19 vorzugehen. Bei einem CRS sollen unterstützende Maßnahmen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Antipyretika, intravenöse Flüssigkeitszufuhr, Vasopressoren, zusätzlichen Sauerstoff, usw.) je nach Bedarf angewendet werden. Laboruntersuchungen zur Überwachung einer disseminierten intravasalen Gerinnung, hämatologischer Parameter sowie der Lungen-, Herz-, Nieren- und Leberfunktion sollen in Betracht gezogen werden. Weitere monoklonale Antikörper gegen Zytokine (beispielsweise anti-IL1 und/oder anti-TNF α) oder eine Therapie, die auf die Reduktion und Eliminierung von CAR-T-Zellen abzielt, können bei Patienten in Betracht gezogen werden, die ein hochgradiges CRS und eine HLH entwickeln, welche nach vorheriger Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden schwerwiegend oder lebensbedrohlich bleibt.

Bei Verdacht auf gleichzeitige neurologische Toxizität während des CRS folgenderweise behandeln:

- Kortikosteroide zur aggressiveren Intervention basierend auf dem Grad des CRS und der neurologischen Toxizität gemäß Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20,
- Tocilizumab basierend auf dem Grad des CRS gemäß Tabelle 3-19,
- anfallshemmende Arzneimittel basierend auf der neurologischen Toxizität gemäß Tabelle 3-20.

Tabelle 3-19: Einstufung des CRS-Grades und Empfehlungen zur Behandlung

CRS-Grad ^a	Tocilizumab ^b	Kortikosteroide ^f
Grad 1 Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$	Tocilizumab 8 mg/kg intravenös (i.v.) über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg) in Betracht ziehen.	Nicht zutreffend
Grad 2 Symptome, die eine moderate Intervention erfordern und darauf ansprechen. Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ mit: Hypotonie, die keine Vasopressoren erfordert, und/oder Hypoxie mit Sauerstoffbedarf über eine Kanüle ^e oder Blow-by oder Organtoxizität Grad 2.	Bei Bedarf Anwendung von Tocilizumab alle 8 Stunden wiederholen, wenn der Patient nicht auf intravenöse Flüssigkeiten bis zu 1 Liter oder eine Erhöhung der Sauerstoffzufuhr anspricht. Wenn innerhalb von 24 Stunden keine Besserung eintritt, oder bei einer schnellen Progression, die Gabe von Tocilizumab wiederholen und die Dexamethason-Dosis erhöhen (20 mg i.v. alle 6 bis 12 Stunden). Nach 2 Dosen Tocilizumab alternative Antizytokin-Arzneimittel in Betracht ziehen. ^d Tocilizumab auf maximal 3 Dosen in einem Zeitraum von 24 Stunden beschränken oder insgesamt maximal 4 Dosen geben.	Methylprednisolon 1 mg/kg zweimal täglich i.v. oder Dexamethason (z. B. 10 mg i.v. alle 6 Stunden) in Betracht ziehen.
Grad 3 Symptome, die eine intensive Intervention erfordern und darauf ansprechen. Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ mit: Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert, und/oder Hypoxie mit Sauerstoffbedarf über eine High-Flow-Nasenkannüle ^e , eine Sauerstoffmaske, eine Maske ohne Rückatmung oder eine Venturi-Maske oder Organtoxizität Grad 3 oder Transaminitis Grad 4.	Wie bei Grad 2 Wenn innerhalb von 24 Stunden keine Besserung eintritt, oder bei einer schnellen Progression, die Gabe von Tocilizumab wiederholen und die Dexamethason-Dosis erhöhen (20 mg i.v. alle 6 bis 12 Stunden). Wenn innerhalb von 24 Stunden keine Besserung eintritt oder bei anhaltender schneller Progression auf Methylprednisolon 2 mg/kg i.v. alle 12 Stunden umstellen. Nach 2 Dosen Tocilizumab alternative Antizytokin-Arzneimittel in Betracht ziehen. ^d Tocilizumab auf maximal 3 Dosen in einem Zeitraum von 24 Stunden beschränken oder insgesamt maximal 4 Dosen geben.	Methylprednisolon 1 mg/kg zweimal täglich i.v. oder Dexamethason (z. B. 10 mg i.v. alle 6 Stunden).
Grad 4	Wie bei Grad 2	Dexamethason 20 mg i.v. alle 6 Stunden.

<p>Lebensbedrohliche Symptome. Beatmungsunterstützung, kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) erforderlich.</p> <p>Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ mit:</p> <p>Hypotonie, die mehrere Vasopressoren (außer Vasopressin) erfordert, und/oder</p> <p>Hypoxie, die positiven Druck erfordert (z. B. CPAP, BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung),</p> <p>oder</p> <p>Organtoxizität Grad 4 (außer Transaminitis).</p>	<p>Nach 2 Dosen Tocilizumab alternative Antizytokin-Arzneimittel in Betracht ziehen^d. Tocilizumab auf maximal 3 Dosen in einem Zeitraum von 24 Stunden beschränken oder insgesamt maximal 4 Dosen geben.</p> <p>Wenn innerhalb von 24 Stunden keine Besserung eintritt, Methylprednisolon (1-2 g i.v., bei Bedarf alle 24 Stunden wiederholen; ausschleichen, falls klinisch indiziert) oder andere Immunsuppressiva (z. B. andere Anti-T-Zell-Therapien) in Betracht ziehen</p>
<p>a: Basierend auf dem ASTCT 2019-System zur Einstufung des Schweregrads (Lee et al., 2019) in einer veränderten Fassung zur Berücksichtigung von Organtoxizität.</p> <p>b: Weitere Einzelheiten sind der Fachinformation von Tocilizumab zu entnehmen. Alternative Maßnahmen sind in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitte 4.2. und 4.4 der Fachinformation).</p> <p>c: Auf ein CRS zurückzuführen. Fieber muss nicht immer gleichzeitig mit Hypotonie oder Hypoxie auftreten, da es durch Interventionen wie Antipyretika oder Antizytokintherapie (z. B. Tocilizumab oder Steroide) maskiert werden kann. Das Nichtvorliegen von Fieber hat keinen Einfluss auf die Entscheidung hinsichtlich der Behandlung des CRS. In diesem Fall wird die Behandlung des CRS durch die Hypotonie und/oder Hypoxie und durch das schwerere Symptom bestimmt, das keiner anderen Ursache zuzuschreiben ist.</p> <p>d: Monoklonale Antikörper, die auf Zytokine abzielen (zum Beispiel anti-IL 1, wie Anakinra), können in Abhängigkeit von der Praxis der jeweiligen Einrichtung bei nicht ansprechendem CRS in Betracht gezogen werden.</p> <p>e: Eine Low-Flow-Nasenkanüle entspricht ≤ 6 l/min, eine High-Flow-Nasenkanüle entspricht >6 l/min.</p> <p>f: Die Anwendung von Kortikosteroiden fortsetzen, bis das Ereignis mindestens bis auf Grad 1 zurückgegangen ist; Steroide ausschleichen, wenn die Kortikosteroid-Gesamtexposition mehr als 3 Tage beträgt.</p> <p>Abkürzungen: BiPAP: Bilevel Positive Airway Pressure; CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; CRS: Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom); CVVHD: Continuous Venovenous Hemodialysis (Kontinuierliche Venovenöse Hämodialyse); g: Gramm; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; l: Liter; mg: Milligramm; z. B.: zum Beispiel</p> <p>Quelle: (1)</p>	

Neurologische Toxizitäten

Neurologische Toxizitäten treten nach einer Behandlung mit Carvykti[®] häufig auf und können tödlich oder lebensbedrohlich sein (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Neurologische Toxizitäten schließen ICANS, Bewegungsstörungen und neurokognitive Toxizitäten mit Anzeichen und Symptomen von Parkinsonismus, Guillain Barré-Syndrom, periphere Neuropathien und Hirnnervenlähmungen ein. Die Patienten sollen auf die Anzeichen und

Symptome dieser neurologischen Toxizitäten und das verzögerte Einsetzen einiger dieser Toxizitäten hingewiesen werden. Die Patienten sind anzuweisen, sofort ärztliche Hilfe für eine weitere Beurteilung und Behandlung in Anspruch zu nehmen, falls zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome dieser neurologischen Toxizitäten auftreten.

Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

Bei Patienten, die CARVYKTI erhalten, kann es nach der Behandlung mit Carvykti® zu einem tödlichen oder lebensbedrohlichen ICANS kommen, beispielsweise vor dem Auftreten eines CRS, gleichzeitig mit einem CRS, nach Abklingen eines CRS oder in Abwesenheit eines CRS. Zu den Symptomen gehörten Aphasie, verlangsamte Sprache, Dysgraphie, Enzephalopathie, Bewusstseinsintrübung und Verwirrtheit.

Bei Patienten mit hoher Tumorlast soll eine Verringerung der Ausgangslast mittels einer Bridging-Therapie vor der Infusion mit Carvykti® in Betracht gezogen werden, wodurch das Risiko der Entwicklung einer neurologischen Toxizität möglicherweise gesenkt wird (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sollen für vier Wochen nach der Infusion auf Anzeichen oder Symptome eines ICANS überwacht werden. Bei den ersten Anzeichen eines ICANS muss der Patient sofort hinsichtlich einer stationären Krankenhausaufnahme untersucht werden, und unterstützende Maßnahmen sollen entsprechend den Angaben in untenstehender Tabelle 3-19 eingeleitet werden. Die frühzeitige Erkennung und aggressive Behandlung eines CRS oder ICANS kann entscheidend sein, um das Auftreten oder die Verstärkung neurologischer Toxizitäten zu verhindern. Patienten sind auch nach Abklingen eines CRS und/oder ICANS auf Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizitäten zu überwachen.

Behandlung einer neurologischen Toxizität in Verbindung mit Carvykti®

Bei den ersten Anzeichen einer neurologischen Toxizität, einschließlich eines ICANS, muss eine neurologische Untersuchung in Betracht gezogen werden. Andere Ursachen für neurologische Symptome müssen ausgeschlossen werden. Bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten ist eine intensivmedizinische Versorgung und eine unterstützende Therapie bereitzustellen.

Bei Verdacht auf ein gleichzeitiges CRS während des Ereignisses einer neurologischen Toxizität folgenderweise behandeln:

- Kortikosteroide zur aggressiveren Intervention basierend auf dem Grad des CRS und der neurologischen Toxizität gemäß Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20,
- Tocilizumab basierend auf dem Grad des CRS gemäß Tabelle 3-19,
- anfallshemmende Arzneimittel entsprechend der neurologischen Toxizität gemäß Tabelle 3-20.

Tabelle 3-20: Vorgaben zur Behandlung eines ICANS

ICANS-Grad ^a	Kortikosteroide
<p>Grad 1</p> <p>ICE-Score 7–9^b</p> <p>oder getrübler Bewusstseinszustand: wacht spontan auf.</p>	<p>Dexamethason^c 10 mg intravenös alle 6 bis 12 Stunden für 2 bis 3 Tage in Betracht ziehen.</p> <p>Nicht sedierende anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen</p>
<p>Grad 2</p> <p>ICE-Score 3–6^b</p> <p>oder getrübler Bewusstseinszustand: wacht auf Ansprache auf.</p>	<p>Dexamethason^c 10 mg intravenös alle 6 Stunden für 2-3 Tage oder länger bei anhaltenden Symptomen.</p> <p>Ausschleichen der Steroide in Betracht ziehen, wenn die Kortikosteroid-Gesamtexposition mehr als 3 Tage beträgt.</p> <p>Nicht sedierende anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen.</p>
<p>Grad 3</p> <p>ICE-Score 0–2^b</p> <p>(wenn der ICE-Score 0 ist, der Patient aber aufweckbar ist (z. B. wach mit globaler Aphasie) und eine Bewertung durchführen kann</p> <p>oder getrübler Bewusstseinszustand: erwacht nur bei taktiler Reizung,</p> <p>oder Krampfanfälle, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeglicher klinische Krampfanfall, fokal oder generalisiert, der sich rasch zurückbildet, oder • nicht-convulsive Anfälle auf dem EEG, die bei Intervention abklingen, <p>oder erhöhter Hirndruck: fokale/lokale Ödeme in der zerebralen Bildgebung^d.</p>	<p>Dexamethason^c 10-20 mg intravenös alle 6 Stunden.</p> <p>Wenn nach 48 Stunden keine Besserung oder eine Verschlechterung der neurologischen Toxizität eintritt, die Dosis von Dexamethason^c auf mindestens 20 mg intravenös alle 6 Stunden erhöhen; innerhalb von 7 Tagen ausschleichen,</p> <p>ODER auf hochdosiertes Methylprednisolon eskalieren (1 g/Tag, bei Bedarf alle 24 Stunden wiederholen; ausschleichen, falls klinisch indiziert).</p> <p>Nicht sedierende anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen.</p>
<p>Grad 4</p> <p>ICE-Score 0^b (Patient ist nicht aufweckbar und kann keine Bewertung der ICE durchführen)</p> <p>oder getrübler Bewusstseinszustand, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lebensbedrohlicher, länger anhaltender Krampfanfall (>5 Min.) oder 	<p>Dexamethason^c 10-20 mg intravenös alle 6 Stunden.</p> <p>Wenn nach 24 Stunden keine Besserung oder eine Verschlechterung der neurologischen Toxizität eintritt, auf hochdosiertes Methylprednisolon eskalieren (1–2 g/Tag, bei Bedarf alle 24 Stunden wiederholen; ausschleichen, falls klinisch indiziert)</p> <p>Nicht sedierende anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • sich wiederholende klinische oder elektrische Anfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zum Ausgangszustand <p>oder motorische Befunde^e:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tiefgreifende fokale motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese <p>oder erhöhter Hirndruck/Hirnödem mit Anzeichen/Symptomen wie z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffuses Hirnödem in der zerebralen Bildgebung oder • dezerebrale oder dekortikale Körperhaltung oder • Lähmung des Hirnnervs VI oder • Papillenödem oder • Cushing-Triade 	<p>Bei Verdacht auf erhöhten Hirndruck/Hirnödem Hyperventilation und hyperosmolare Therapie erwägen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1-2 g/Tag, bei Bedarf alle 24 Stunden wiederholen; ausschleichen, falls klinisch indiziert) geben und eine neurologische und/oder neurochirurgische Konsultation in Betracht ziehen</p>
<p>Hinweis: Der Grad des ICANS und dessen Behandlung werden durch das schwerste Ereignis bestimmt (ICE-Score, Bewusstseinsgrad, Krampfanfälle, motorische Befunde, erhöhter Hirndruck/Hirnödem), das keiner anderen Ursache zuzuschreiben ist.</p> <p>a: ASTCT 2019-Kriterien zur Einstufung des Grads der neurologischen Toxizität (Lee et al., 2019).</p> <p>b: Ist der Patient aufweckbar und fähig, das Assessment der ICE durchzuführen, ist die Beurteilung wie in Tabelle 3-21 durchzuführen.</p> <p>c: Alle Hinweise auf die Anwendung von Dexamethason beziehen sich auf Dexamethason oder ein Äquivalent.</p> <p>d: Eine intrakranielle Hämorrhagie mit oder ohne begleitendes Ödem gilt nicht als Anzeichen für Neurotoxizität und ist von der Einstufung des Grads des ICANS ausgeschlossen. Die Gradeinstufung kann nach CTCAE v5.0 erfolgen.</p> <p>e: Der Grad von Tremor und Myoklonus im Zusammenhang mit Immuneffektorzelltherapien kann gemäß CTCAE v5.0 eingestuft werden, hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung des Grads des ICANS.</p> <p>Abkürzungen: EEG: Elektroenzephalogramm; g: Gramm; ICANS: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome; ICE: Immune effector Cell-associated Encephalopathy (Immuneffektorzell-assoziierte Enzephalopathie); ICANS: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom); ICP: Intrakranieller Druck (Intracranial Pressure); mg: Milligramm; z. B.: zum Beispiel</p> <p>Quelle: (1)</p>	

Tabelle 3-21: Bewertung der Immuneffektorzell-assoziierten Enzephalopathie (ICE)

Instrument für die Bewertung der Immuneffektorzell-assoziierten Enzephalopathie (ICE)^a	
	Punkte
Orientierung: Orientierung bezüglich Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus	4
Benennen: 3 Objekte benennen (z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen)	3
Befolgen von Befehlen: (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger“ oder „Schließen Sie die Augen und strecken Sie die Zunge heraus“)	1
Schreibfähigkeit: Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben	1
Aufmerksamkeit: Von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen	1
<p>a: Bewertung mit dem ICE-Instrument:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 Punkte: Keine Beeinträchtigung • 7–9 Punkte: ICANS Grad 1 • 3–6 Punkte: ICANS Grad 2 • 0–2 Punkte: ICANS Grad 3 • 0 Punkte: Patient ist nicht aufweckbar und nicht imstande, die ICE-Bewertung durchzuführen: ICANS Grad 4 <p>Abkürzungen: ICANS: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome; ICE: Immune effector Cell-associated Encephalopathy (Immuneffektorzell-assoziierte Enzephalopathie); z. B.: zum Beispiel Quelle: (1)</p>	

Bewegungsstörungen und neurokognitive Toxizitäten mit Anzeichen und Symptomen von Parkinsonismus

In Studien mit Carvykti[®] wurde über neurologische Bewegungsstörungen und neurokognitive Toxizitäten mit Anzeichen und Symptomen von Parkinsonismus berichtet. Es wurde eine Gruppe von Symptomen mit variablem Beginn beobachtet, die mehr als einen Symptombereich umfassten, einschließlich Bewegungsstörungen (z. B. Mikrographie, Tremor, Bradykinesie, Steifheit, gebeugte Haltung, schlurfender Gang), kognitiver Veränderungen (z. B. Gedächtnisverlust, Aufmerksamkeitsstörungen, Verwirrtheit), und Persönlichkeitsveränderungen (z. B. reduzierter Gesichtsausdruck, flacher Affekt, Maskengesicht, Apathie), die oft schleichend einsetzten (z. B. Mikrographie, flacher Affekt) und bei einigen Patienten bis zur Arbeitsunfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit führten. Diese Patienten zeigten alle eine Kombination von zwei oder mehr Faktoren, wie z. B. eine hohe Tumorlast zum Ausgangszeitpunkt (Knochenmark-Plasmazellen $\geq 80\%$ oder M-Spike im Serum ≥ 5 g/dl oder freie Leichtketten im Serum ≥ 5.000 mg/l), ein vorheriges CRS Grad 2 oder höher, ein vorheriges ICANS sowie eine starke Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen. Eine Behandlung mit Levodopa/Carbidopa (n = 2) führte bei diesen Patienten nicht zu einer Verbesserung der Symptomatik.

Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome von Parkinsonismus überwacht werden, die möglicherweise verzögert auftreten, und mit unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

Guillain Barré-Syndrom

Es wurde über das Auftreten von Guillain Barré-Syndrom (GBS) nach der Behandlung mit Carvykti® berichtet. Zu den berichteten Symptomen gehören solche, die mit der Miller-Fisher-Variante des GBS übereinstimmen, motorische Schwäche, Sprachstörungen und Polyradikuloneuritis (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Patienten sollen im Hinblick auf ein GBS überwacht werden. Patienten mit peripherer Neuropathie sollen hinsichtlich eines GBS untersucht werden. Je nach Schweregrad der Toxizität soll eine Behandlung mit intravenösem Immunglobulin (IVIg) und eine Intensivierung der Behandlung durch Plasmapherese in Betracht gezogen werden.

Periphere Neuropathie

In Studien mit Carvykti® wurde über das Auftreten von peripherer Neuropathie, einschließlich sensorischer, motorischer oder sensomotorischer Neuropathie, berichtet.

Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome peripherer Neuropathien überwacht werden. Je nach Schwere und Fortschreiten der Anzeichen und Symptome soll ein kurzer Zyklus mit systemischen Kortikosteroiden zur Behandlung in Betracht gezogen werden.

Hirnnervenlähmungen

In Studien mit Carvykti® wurde über das Auftreten von Lähmungen des 7., 3., 5. Und 6. Hirnnervs, mitunter bilateral, eine Verschlechterung der Hirnnervenlähmung nach Besserung und das Auftreten einer peripheren Neuropathie bei Patienten mit Hirnnervenlähmung berichtet.

Die Patienten sollen hinsichtlich Anzeichen und Symptomen von Hirnnervenlähmungen überwacht werden. Je nach Schweregrad und Fortschreiten der Anzeichen und Symptome soll ein kurzer Zyklus mit systemischen Kortikosteroiden zur Behandlung in Betracht gezogen werden.

Anhaltende und rezidivierende Zytopenien

Nach der lymphozytendepletierenden Chemotherapie und der Infusion von Carvykti® kann es bei Patienten über mehrere Wochen hinweg zu Zytopenien kommen und diese sind gemäß den lokalen Leitlinien zu behandeln. In Studie MMY2001 traten bei fast allen Patienten eine oder mehrere zytopenische Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 auf. Bei den meisten Patienten betrug die mediane Dauer von der Infusion bis zum ersten Auftreten einer Zytopenie Grad 3 oder 4 weniger als zwei Wochen, wobei es bei der Mehrzahl der Patienten bis Tag 30 zur Erholung auf Grad 2 oder niedriger kam (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Blutwerte müssen vor und nach der Carvykti®-Infusion überwacht werden. Bei einer Thrombozytopenie sollen unterstützende Maßnahmen mit Transfusionen in Betracht gezogen werden. Eine länger andauernde Neutropenie ist mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden. Die Anwendung von myeloischen Wachstumsfaktoren, insbesondere GM-CSF, kann zu einer Verschlechterung der CRS-Symptome führen und wird daher in den ersten 3 Wochen nach der Carvykti®-Infusion oder bis zum Abklingen eines CRS nicht empfohlen.

Schwerwiegende Infektionen und febrile Neutropenie

Schwerwiegende Infektionen, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Infektionen, traten bei Patienten nach der Infusion von Carvykti® auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten sollen vor und während der Behandlung mit Carvykti® auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Prophylaktische Antimikrobiotika sollen entsprechend den lokalen Leitlinien gegeben werden. Es ist bekannt, dass Infektionen den Verlauf und die Behandlung eines gleichzeitig auftretenden CRS erschweren können. Bei Patienten mit einer klinisch relevanten aktiven Infektion darf die Behandlung mit Carvykti® erst eingeleitet werden, wenn die Infektion unter Kontrolle ist.

Im Falle einer febrilen Neutropenie muss die Infektion beurteilt und je nach medizinischer Indikation entsprechend mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeitszufuhr und anderen unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

Bei Patienten, die mit Carvykti® behandelt werden, besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für schwere/tödliche COVID-19-Infektionen. Die Patienten sollen über die Wichtigkeit von Präventionsmaßnahmen aufgeklärt werden.

Reaktivierung von Viren

Bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden, kann eine HBV-Reaktivierung auftreten, die in einigen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und Tod führen kann.

Es liegen aktuell keine Erfahrungen mit der Herstellung von Carvykti® für Patienten mit positiver Testung auf HIV-, aktive HBV- oder aktive HCV-Infektion vor. Das Screening auf HBV, HCV und HIV sowie auf andere infektiöse Erreger muss vor der Entnahme von Zellen für die Herstellung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten, die Carvykti® erhalten, kann eine Hypogammaglobulinämie auftreten.

Nach der Behandlung mit Carvykti® müssen die Immunglobulinspiegel überwacht werden; bei IgG <400 mg/dl soll IVIG gegeben werden. Die Behandlung soll gemäß den Standardleitlinien erfolgen, u. a. durch eine antibiotische oder antivirale Prophylaxe und Überwachung auf Infektionen.

Sekundäre Malignome

Mit Carvykti® behandelte Patienten können sekundäre Malignome entwickeln. Die Patienten müssen lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden. Für den Fall, dass ein sekundäres Malignom auftritt, soll das Unternehmen kontaktiert werden, um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine Untersuchung zu erhalten.

Beeinträchtigung virologischer Untersuchungen

Aufgrund weniger und kurzer Abschnitte mit identischen genetischen Informationen zwischen dem lentiviralen Vektor, der zur Herstellung von Carvykti[®] verwendet wird, und HIV können einige HIV-Nukleinsäuretests (Nucleic Acid Tests, NAT) ein falsch positives Ergebnis liefern.

Blut-, Organ-, Gewebe- und Zellspenden

Mit Carvykti[®] behandelte Patienten dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen zur Transplantation spenden. Diese Auskunft steht in dem Patientenausweis, der dem Patienten ausgehändigt werden muss.

Überempfindlichkeit

Bei der Infusion von Carvykti[®] können allergische Reaktionen auftreten. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können aufgrund von Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Kanamycin-Rückständen in Carvykti[®] auftreten. Die Patienten sollen nach der Infusion 2 Stunden lang sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer schweren Reaktion überwacht werden. Die Patienten sind umgehend und der Schwere der Überempfindlichkeitsreaktion entsprechend zu behandeln.

Langzeitnachbeobachtung

Die Patienten sollen zum Zwecke eines besseren Verständnisses der Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit von Carvykti[®] in ein Register aufgenommen und nachbeobachtet werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Carvykti[®] durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, von denen bekannt ist, dass sie die Funktion von T-Zellen hemmen, wurde formell nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, von denen bekannt ist, dass sie die Funktion von T-Zellen stimulieren, wurde nicht untersucht und die Auswirkungen sind nicht bekannt.

In den klinischen Studien mit Carvykti[®] benötigten einige Patienten Tocilizumab, Kortikosteroide und/oder Anakinra zur Behandlung eines CRS. Carvykti[®] expandiert und persistiert nach der Anwendung von Tocilizumab weiter. Bei mit Tocilizumab behandelten Patienten (n = 68) waren C_{max} und AUC_{0-28d} von Carvykti[®] um 81% bzw. 72% höher als bei Patienten (n = 29), die kein Tocilizumab erhielten. Bei Patienten, die Kortikosteroide erhielten (n = 28), waren die C_{max} und AUC_{0-28d} um 75% bzw. 112% höher als bei Patienten, die keine Kortikosteroide erhielten (n = 69). Darüber hinaus wiesen Patienten, die Anakinra erhielten (n = 20), eine um 41% bzw. 72% höhere C_{max} und AUC_{0-28d} auf als Patienten, die kein Anakinra erhielten (n = 77).

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendvirusimpfstoffen während oder nach einer Behandlung mit Carvykti[®] wurde nicht untersucht. Als Vorsichtsmaßnahme wird eine Impfung

mit Lebendvirusimpfstoffen für mindestens 6 Wochen vor Beginn der lymphozytendepletierenden Chemotherapie, während der Behandlung mit Carvykti® und bis zur Erholung des Immunsystems nach der Behandlung mit Carvykti® nicht empfohlen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit Carvykti® abgeklärt werden.

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Exposition vor, um eine Empfehlung für die Dauer der Empfängnisverhütung nach der Behandlung mit Carvykti® zu geben.

In klinischen Studien wurde Patientinnen im gebärfähigen Alter geraten, eine hochwirksame Methode zur Empfängnisverhütung anzuwenden. Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter oder deren Partnerinnen schwanger waren, wurden angewiesen, bis zu einem Jahr nach Erhalt von Carvykti® eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anzuwenden.

Informationen zur Notwendigkeit einer Empfängnisverhütung bei Patientinnen und Patienten, die eine lymphozytendepletierende Chemotherapie erhalten, können Sie den Fachinformationen der Chemotherapeutika zur Lymphozytendepletion entnehmen.

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Carvykti® bei Schwangeren vor. Es liegen keine tierexperimentellen Studien zu Carvykti® in Bezug auf eine Reproduktions- und Entwicklungstoxizität vor. Es ist nicht bekannt, ob Carvykti® das Potenzial besitzt, auf den Fetus überzugehen und eine fetale Toxizität verursacht.

Daher wird Carvykti® nicht für Schwangere oder für Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, empfohlen. Schwangere sind darauf hinzuweisen, dass möglicherweise ein Risiko für den Fetus besteht. Eine Schwangerschaft nach einer Therapie mit Carvykti® ist mit dem behandelnden Arzt zu besprechen.

Schwangere, die mit Carvykti® behandelt wurden, können eine Hypogammaglobulinämie haben. Die Bestimmung der Immunglobulinspiegel bei Neugeborenen von mit Carvykti® behandelten Müttern soll in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Carvykti® in die Muttermilch übergeht. Stillende Frauen sollen auf das mögliche Risiko für den gestillten Säugling hingewiesen werden.

Nach der Anwendung von Carvykti® muss die Entscheidung, ob gestillt werden soll, mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Carvykti® auf die Fertilität vor. Die Auswirkungen von Carvykti® auf die männliche oder weibliche Fertilität wurde in tierexperimentellen Studien nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Carvykti® hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund des Potenzials für neurologische Ereignisse besteht bei Patienten, die Carvykti® erhalten, in den ersten 8 Wochen nach der Carvykti®-Infusion das Risiko eines getrübbten Bewusstseinszustands oder verminderter Koordination (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie in dieser ersten Phase und bei einem erneuten Auftreten neurologischer Symptome nicht Auto fahren und keine gefährlichen Arbeiten oder Tätigkeiten durchführen dürfen, wie z. B. das Bedienen schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Carvykti® wurde bei 187 erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die Carvykti® als Infusion erhielten, in zwei offenen klinischen Studien bewertet: Studie MMY2001 (N = 106), die Patienten aus der Hauptkohorte der Phase Ib/II (Vereinigte Staaten; n = 97) und einer zusätzlichen Kohorte (Japan; n = 9) umfasste, und Studie MMY2003 (n = 81).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Carvykti® ($\geq 20\%$) waren Neutropenie (94%), CRS (89%), Fieber (89%), Thrombozytopenie (74%), Anämie (73%), Leukopenie (55%), Lymphopenie (46%), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (44%), Hypotonie (42%), Ermüdung (41%), Transaminasenerhöhung (37%), Infektion der oberen Atemwege (35%), Diarrhoe (30%), Hypokalzämie (27%), Übelkeit (27%), Kopfschmerzen (26%), Husten (26%), Hypophosphatämie (25%), Enzephalopathie (23%), Ödem (23%), Tachykardie (22%), Schüttelfrost (22%), verminderter Appetit (21%) und Hypokaliämie (20%).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 45% der Patienten auf; schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei $\geq 2\%$ der Patienten gemeldet wurden, waren CRS (17%), Sepsis (6%), ICANS (5%), Enzephalopathie (5%), Neutropenie (5%), Pneumonie (4%), febrile Neutropenie (4%), bakterielle Infektion (3%), Infektion der oberen Atemwege (3%), HLH (3%), Thrombozytopenie (3%), Hirnnervenlähmungen (3%), Nierenversagen (3%), Leukopenie (2%), motorische Funktionsstörung (2%), periphere Neuropathie (2%), Neurotoxizität (2%), Herzrhythmusstörungen (2%), Dyspnoe (2%) und Hypoxie (2%).

Die häufigsten ($\geq 5\%$) nicht-hämatologischen Nebenwirkungen Grad ≥ 3 waren Transaminasenerhöhung (16%), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (8%), Hypotonie (7%),

Hypophosphatämie (7%), Pneumonie (7%), Sepsis (7%), Fieber (6%), Ermüdung (6%), Enzephalopathie (5%), motorische Funktionsstörung (5%), Hypokalzämie (5%) und Hypoxie (5%).

Die häufigsten ($\geq 20\%$) hämatologischen Nebenwirkungen Grad ≥ 3 waren Neutropenie (93%), Anämie (57%), Leukopenie (54%), Thrombozytopenie (51%) und Lymphopenie (44%).

In Tabelle 3-22 sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, die bei Patienten, die Carvykti[®] erhielten, auftraten.

Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen, falls relevant, nach abnehmendem Schweregrad angegeben, basierend auf folgender Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-22: Nebenwirkungen bei Patienten mit multiplem Myelom, die mit Carvykti[®] behandelt wurden (N = 187)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung	Inzidenz (%)	
			Alle Grade	Grad ≥ 3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Bakterielle Infektion ^{*#}	11	4
		Infektion der oberen Atemwege [*]	35	3
	Häufig	Sepsis ^{1#}	9	7
		Pneumonie ^{*#}	8	7
		Virusinfektion [*]	5	2
		Pilzinfektion [*]	3	1
		Zytomegalievirus-Infektion [*]	2	2
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie [*]	94	93
		Thrombozytopenie	74	51
		Anämie	73	57
		Leukopenie	55	54
		Lymphopenie	46	44
		Febrile Neutropenie	13	12
		Koagulopathie ²	15	2
		Hypofibrinogenämie [*]	12	3
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig	Hypogammaglobulinämie [*]	11	1
		Zytokin-Freisetzungssyndrom [#]	89	4
	Häufig	Hämophagozytische Lymphohistiozytose [#]	3	2

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hypokalzämie	27	5
		Hypophosphatämie	25	7
		Appetit vermindert	21	2
		Hypokaliämie	20	3
		Hypoalbuminämie	18	1
		Hyponatriämie	19	4
		Hypomagnesiämie	16	0
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Delirium ³	5	1
		Persönlichkeitsveränderung ⁴	4	1
		Schlaflosigkeit	9	0
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Enzephalopathie ⁵	23	5
		Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom [#]	16	3
		Motorische Funktionsstörung ⁶	17	5
		Periphere Neuropathie ⁷	12	3
		Schwindelgefühl [*]	17	1
		Kopfschmerzen	26	0
	Häufig	Aphasie ⁸	7	1
		Guillain-Barré-Syndrom	1	1
		Hirnnervenlähmungen ⁹	5	1
		Parese ¹⁰	2	1
		Ataxie ¹¹	6	1
		Tremor [*]	6	0
		Neurotoxizität [#]	2	2
Herzerkrankungen	Sehr häufig	Tachykardie [*]	22	1
	Häufig	Herzrhythmusstörungen ¹²	6	2
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypotonie [*]	42	7
		Hypertonie	15	4
	Häufig	Blutung ^{13#}	8	2
		Thrombose [*]	6	1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Hypoxie [*]	13	5
		Dyspnoe ^{14#}	19	4
		Husten [*]	26	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe	30	2
		Übelkeit	27	1
		Erbrechen	18	0
		Obstipation	18	0

		Abdominalschmerz*	10	0
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hyperbilirubinämie	5	2
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag*	9	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems*	44	4
Erkrankungen der Niere und Harnwege	Häufig	Nierenversagen ¹⁵	7	4
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber	89	6
		Fatigue*	41	6
		Schüttelfrost	22	0
		Ödem ¹⁶	23	2
		Schmerzen*	13	1
Untersuchungen	Sehr häufig	Transaminasenerhöhung*	37	16
		Gamma-Glutamyltransferase erhöht	14	8
		Ferritin im Serum erhöht	12	3
		Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	11	0
		Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	11	3
	Häufig	C-reaktives Protein erhöht	8	2

Nebenwirkungen werden gemäß MedDRA Version 24.1 gemeldet.

Umfasst auch tödlichen Verlauf/tödliche Verläufe.

* Basiert auf einer Gruppierung von Begriffen.

¹ Sepsis schließt Bakteriämie, bakterielle Sepsis, Enterokokken-Bakteriämie, pseudomonale Bakteriämie, Sepsis, septischen Schock, Staphylokokken-Bakteriämie und Streptokokken-Sepsis ein.

² Koagulopathie schließt verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Koagulopathie, disseminierte intravasale Gerinnung, erhöhten Fibrin-D-Dimer-Wert, erhöhten International Normalized Ratio (INR)-Wert, erhöhten Prothrombinspiegel und verlängerte Prothrombinzeit ein.

³ Delirium schließt Agitiertheit, Delirium, euphorische Stimmung, Halluzination, Reizbarkeit und Unruhe ein.

⁴ Persönlichkeitsveränderung schließt Apathie, flachen Affekt, Gleichgültigkeit, Persönlichkeitsveränderung und verminderte Mimik ein.

⁵ Enzephalopathie schließt Amnesie, Bradyphrenie, kognitive Störung, Verwirrheitszustand, getrüben Bewusstseinszustand, Aufmerksamkeitsstörungen, Enzephalopathie, Hypersomnie, Lethargie, Gedächtnisbeeinträchtigung, geistige Beeinträchtigung, Veränderung des Geisteszustands, psychomotorische Verlangsamung, Schlafstörung und Somnolenz ein.

⁶ Motorische Funktionsstörung schließt Agraphie, Bradykinesie, Zahnradphänomen, Dysgraphie, Ptosis der Augenlider, Mikrographie, motorische Funktionsstörung, Muskelrigidität, Muskelkrämpfe, Muskelverspannungen, Muskelschwäche, Myoklonus, Parkinsonismus, anomale Haltung und Stereotypie ein.

⁷ Periphere Neuropathie schließt Hypästhesie, Neuralgie, Parästhesie, Ohrparästhesie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Polyneuropathie und Sensibilitätsverlust ein.

⁸ Aphasie schließt Aphasie, Dysarthrie, langsame Sprache und Sprachstörung ein.

⁹ Hirnnervenlähmungen schließt Bell-Lähmung, Hirnnervenlähmung, Gesichtsnervenstörung, vollständige Gesichtslähmung, unvollständige Gesichtslähmung und Lähmung des VI. Hirnnervs ein.

¹⁰ Parese schließt Hemiparese, Parese und Lähmung des Nervus peroneus ein.

¹¹ Ataxie schließt Ataxie, Gleichgewichtsstörung und Gangstörung ein.

¹² Herzrhythmusstörungen schließt Vorhofflimmern, Vorhofflattern, supraventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Extrasystolen und ventrikuläre Tachykardie ein.

¹³ Blutung schließt Bindehautblutung, Epistaxis, Hämoptyse, Blutung nach einem Eingriff, Lungenblutung, Netzhautblutung und Subarachnoidalblutung ein.

¹⁴ Dyspnoe schließt akute respiratorische Insuffizienz, Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, respiratorische Insuffizienz und Giemen ein.

¹⁵ Nierenversagen schließt akute Nierenschädigung, erhöhten Kreatinin-Wert im Blut und chronische Nierenerkrankung ein.

¹⁶ Ödem schließt Gesichtsoedem, Flüssigkeitseinlagerung, generalisiertes Ödem, Hypervolämie, Gelenkschwellung, lokalisiertes Ödem, Ödem, peripheres Ödem, Gaumenödem, periorbitales Ödem, periphere Schwellung, Lungenstauung, Lungenödem und Skrotalödem ein.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; INR: International Normalized Ratio

Quelle: (1)

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Ein CRS wurde bei 89% der Patienten (n = 166) gemeldet; 84% (n = 157) der Patienten hatten CRS-Ereignisse Grad 1 oder Grad 2, 4% (n = 8) der Patienten hatten CRS-Ereignisse Grad 3 oder Grad 4 und <1% (n = 1) der Patienten hatten ein CRS-Ereignis Grad 5. Achtundneunzig Prozent der Patienten (n = 163) erholten sich vom CRS.

Die Dauer des CRS betrug bei fast allen Patienten ≤ 15 Tage, mit Ausnahme eines Patienten, der eine CRS-Dauer von 97 Tagen aufwies. Bei diesem Patienten trat mit einer sekundären HLH mit anschließendem tödlichen Ausgang eine zusätzliche Komplikation auf. Zu den häufigsten ($\geq 10\%$) mit CRS im Zusammenhang stehenden Anzeichen oder Symptomen gehörten Fieber (86%), Hypotonie (35%), erhöhte Aspartataminotransferase (AST) (18%) und erhöhte Alaninaminotransferase (ALT) (13%). Siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation für Hinweise zur Überwachung und Behandlung.

Neurologische Toxizitäten

Neurologische Toxizitäten wurden bei 23% der Patienten (n = 42) gemeldet; 7% (n = 14) der Patienten hatten eine neurologische Toxizität Grad 3 oder Grad 4 und 2% (n = 3) der Patienten hatten eine neurologische Toxizität Grad 5 (einer aufgrund von ICANS, einer aufgrund neurologischer Toxizität mit fortdauerndem Parkinsonismus und einer aufgrund von Enzephalopathie). Darüber hinaus hatten sechs Patienten einen tödlichen Verlauf mit anhaltender neurologischer Toxizität zum Todeszeitpunkt; fünf Todesfälle waren auf eine Infektion zurückzuführen, darunter zwei Todesfälle bei Patienten mit anhaltenden Anzeichen und Symptomen von Parkinsonismus, wie unten beschrieben, und ein Todesfall war auf respiratorische Insuffizienz zurückzuführen. Siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation für Empfehlungen zur Überwachung und Behandlung.

Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

In den gepoolten Studien (n = 187) trat bei 16% der Patienten (n = 29) ein ICANS auf, wobei es bei 3% (n = 5) zu einem ICANS Grad 3 oder 4 und bei <1% (n = 1) zu einem ICANS Grad 5 kam. Die Symptome schlossen Aphasie, langsame Sprache, Dysgrafie, Enzephalopathie, getrübbten Bewusstseinszustand und Verwirrheitszustand ein. Die mediane Zeit von der Carvykti[®]-Infusion von bis zum ersten Auftreten des ICANS betrug 8 Tage (Spanne: 2 bis 13 Tage, außer bei 1 Patienten mit Beginn nach 26 Tagen) und die mediane Dauer betrug 4 Tage (Spanne: 1 bis 29 Tage, außer bei 1 Patienten mit später tödlichem Verlauf nach 40 Tagen).

Bewegungsstörungen und neurokognitive Toxizität mit Anzeichen und Symptomen von Parkinsonismus

Von den 42 Patienten in den gepoolten Studien (n = 187), bei denen eine beliebige Neurotoxizität auftrat, wiesen sechs männliche Patienten eine neurologische Toxizität mit mehreren Anzeichen und Symptomen von Parkinsonismus auf, die sich von denen eines ICANS unterschieden. Die maximalen Toxizitätsgrade bei Parkinsonismus waren: Grad 2 (n = 1), Grad 3 (n = 5). Der mediane Beginn des Parkinsonismus betrug 32,5 Tage (Spanne: 14 bis 108 Tage) nach der Infusion von Carvykti[®]. Ein Patient (Grad 3) mit anhaltendem Parkinsonismus verstarb 247 Tage nach der Gabe von Carvykti[®] an neurologischer Toxizität, und zwei Patienten (Grad 2 und Grad 3) mit anhaltendem Parkinsonismus verstarben 162 bzw. 119 Tage nach Gabe von Carvykti[®] aus infektiösen Ursachen. Bei den verbleibenden 3 Patienten (Grad 3) waren die Symptome des Parkinsonismus bis zu 530 Tage nach der Gabe von Carvykti[®] anhaltend. Alle 6 Patienten hatten zuvor ein CRS (n = 4 Grad 2; n = 1 Grad 3; n = 1 Grad 4), 4 von 6 Patienten hatten zuvor ein ICANS (n = 4 Grad 1).

Guillain Barré-Syndrom

In den gepoolten Studien (n = 187) wurde bei einem Patienten nach der Behandlung mit Carvykti[®] über GBS berichtet. Obwohl sich die GBS-Symptome nach der Behandlung mit Steroiden und IVIG besserten, verstarb der Patient 139 Tage nach der Gabe von Carvykti[®] aufgrund einer Enzephalopathie nach Gastroenteritis mit anhaltenden GBS-Symptomen.

Periphere Neuropathie

In den gepoolten Studien (n = 187) entwickelten 12 Patienten eine periphere Neuropathie, die sich als sensorische, motorische oder sensomotorische Neuropathie äußerte. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Symptome betrug 62 Tage (Spanne: 4 bis 315 Tage), die mediane Dauer der peripheren Neuropathien betrug 139 Tage (Spanne: 2 bis 465 Tage), einschließlich derjenigen mit anhaltender Neuropathie. Von diesen 12 Patienten hatten 4 eine periphere Neuropathie Grad 3 oder Grad 4 (die bei 2 Patienten entweder ohne Angaben zur Behandlung oder nach einer Intervention, unter anderem mit Duloxetin, Metamizol, Prednison und Pregabalin, zurückging und bei den anderen 2 Patienten andauerte; darunter war ein Patient, dessen Zustand sich nach Behandlung mit Dexamethason besserte); bei den verbleibenden 8 Patienten mit peripherer Neuropathie ≤Grad 2 klang die periphere Neuropathie bei 2 Patienten ohne Angaben zur Behandlung und bei 1 Patienten nach Behandlung mit Duloxetin ab und war bei den anderen 5 Patienten anhaltend.

Hirnnervenlähmungen

In den gepoolten Studien (n = 187) traten bei 10 Patienten Hirnnervenlähmungen auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 24 Tage (Spanne: 20 bis 101 Tage) nach der Infusion von Carvykti[®], und die mediane Zeit bis zum Abklingen betrug 51 Tage (Spanne: 1 bis 128 Tage) nach dem Auftreten der Symptome.

Anhaltende und rezidivierende Zytopenie

Zu den Zytopenien Grad 3 oder 4 an Tag 1 nach der Anwendung, die bis Tag 30 nach der Carvykti[®]-Infusion nicht auf Grad 2 oder niedriger zurückgingen, gehörten Thrombozytopenie (36%), Neutropenie (31%) und Lymphopenie (21%). Nach Tag 60 nach der Carvykti[®]-Infusion trat bei 28%, 17% bzw. 3% der Patienten eine Lymphopenie, Neutropenie bzw. Thrombozytopenie Grad 3 oder 4 auf, nachdem die Zytopenie Grad 3 oder 4 zunächst zurückgegangen war.

In Tabelle 3-23 sind die Inzidenzen von Zytopenien Grad 3 oder 4 aufgeführt, die nach der Anwendung auftraten und bis Tag 30 bzw. Tag 60 nicht auf Grad 2 oder niedriger zurückgegangen waren.

Tabelle 3-23: Inzidenzen länger anhaltender und rezidivierender Zytopenien nach der Behandlung mit Carvykti[®] (N = 187)

	Grad 3/4 (%) nach Tag 1 der Behandlung	Anfänglicher Grad 3/4 (%), nicht bis Tag 30 auf ≤Grad 2 zurückgegangen^a	Anfänglicher Grad 3/4 (%), nicht bis Tag 60 auf ≤Grad 2 zurückgegangen^a	Auftreten von Grad 3/4 (%) >Tag 60 (nach anfänglicher Erholung^a von Grad 3/4)
Thrombozytopenie	99 (53%)	68 (36%)	44 (24%)	6 (3%)
Neutropenie	180 (96%)	58 (31%)	22 (12%)	31 (17%)
Lymphopenie	183 (98%)	39 (21%)	22 (12%)	52 (28%)

a: Das Laborergebnis mit dem schlechtesten Toxizitätsgrad wird pro Kalendertag gewertet. Definition einer Erholung: Es müssen 2 aufeinanderfolgende Ergebnisse mit Grad ≤2 an verschiedenen Tagen vorliegen, wenn der Erholungszeitraum ≤10 Tage beträgt.

Anmerkungen: Laborergebnisse, die nach Tag 1 bis Tag 100 bewertet wurden, sind in die Analyse einbezogen.

Thrombozytopenie: Grad 3/4 – Thrombozytenzahl <50.000 Zellen/μl.

Neutropenie: Grad 3/4 – Neutrophilenzahl <1.000 Zellen/μl.

Lymphopenie: Grad 3/4 – Lymphozytenzahl <0,5 × 10⁹ Zellen/l.

Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl behandelter Patienten.

Quelle: (1)

Schwerwiegende Infektionen

Infektionen traten bei 48% der Patienten (n = 89) auf; 16% der Patienten (n = 29) hatten Infektionen Grad 3 oder 4 und tödliche Infektionen traten bei 3% der Patienten (n = 5) auf: Lungenabszess, Sepsis, septischer Schock, COVID-19-Pneumonie und *Clostridium difficile*-

Kolitis. Die am häufigsten gemeldeten ($\geq 2\%$) Infektionen Grad 3 oder höher waren Pneumonie und Sepsis. Eine febrile Neutropenie wurde bei 10% der Patienten festgestellt, wobei 4% eine schwerwiegende febrile Neutropenie hatten. Siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation für Hinweise zur Überwachung und Behandlung.

Hypogammaglobulinämie

In den gepoolten Studien ($n = 187$) trat eine Hypogammaglobulinämie bei 11% der Patienten auf, wobei es bei 1% der Patienten zu einer Hypogammaglobulinämie Grad 3 kam. Die IgG-Laborwerte fielen nach der Infusion bei 88% (165/187) der mit Carvykti[®] behandelten Patienten unter 500 mg/dl. Bei 90% (168/187) der Patienten trat nach der Infusion entweder eine Hypogammaglobulinämie als Nebenwirkung oder ein IgG Laborwert unter 500 mg/dl auf. Sechsdreißig Prozent der Patienten erhielten IVIG nach der Gabe von Carvykti[®] entweder wegen einer Nebenwirkung oder zur Prophylaxe. Siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation für Hinweise zur Überwachung und Behandlung.

Immunogenität

Die Immunogenität von Carvykti[®] wurde mittels eines validierten Assays zum Nachweis von bindenden Antikörpern gegen Carvykti[®] vor und zu mehreren Zeitpunkten nach der Infusion untersucht. In den gepoolten Studien ($N = 187$) waren 46 von 187 (25%) Patienten mit entsprechenden Proben positiv für behandlungsbedingte anti-CAR-Antikörper. Es lagen keine eindeutigen Nachweise dafür vor, dass die gefundenen anti-CAR-Antikörper Einfluss auf die Sicherheit von Carvykti[®] hatten.

Darüber hinaus lieferte die Analyse der Studie MMY2001 ($n = 97$) keinen eindeutigen Nachweis dafür, dass die gefundenen anti-CAR-Antikörper die Kinetik der anfänglichen Expansion und Persistenz sowie die Wirksamkeit oder Sicherheit von Carvykti[®] beeinflussen.

Überdosierung

Es liegen keine Daten zu den Anzeichen oder Folgen einer Überdosierung mit Carvykti[®] vor.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 9 Monate.

Die Haltbarkeit nach dem Auftauen beträgt maximal 2,5 Stunden bei Raumtemperatur (20°C bis 25°C). Die Carvykti[®]-Infusion muss unmittelbar nach dem Auftauen angewendet werden und innerhalb von 2,5 Stunden abgeschlossen sein.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Carvykti[®] muss in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff ($\leq -120^\circ\text{C}$) gelagert und transportiert werden und muss eingefroren bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit

ist, um sicherzustellen, dass lebensfähige Zellen für die Behandlung des Patienten zur Verfügung stehen. Das aufgetaute Arzneimittel darf nicht geschüttelt, erneut eingefroren oder gekühlt werden.

Den Infusionsbeutel in der Kryokassette aus Aluminium lagern.

Zu den Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Carvykti® darf nicht bestrahlt werden, da eine Bestrahlung das Arzneimittel inaktivieren könnte.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Carvykti® muss innerhalb der Einrichtung in geschlossenen, bruch- und auslaufsicheren Behältnissen transportiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält humane Blutzellen. Medizinisches Fachpersonal, das Carvykti® handhabt, muss geeignete Vorsichtsmaßnahmen (Tragen von Handschuhen, Schutzkleidung und Schutzbrillen) treffen, um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Carvykti® muss stets bei einer Temperatur von $\leq -120^{\circ}\text{C}$ gelagert werden, bis der Inhalt des Beutels für die Infusion aufgetaut wird.

Vorbereitung vor der Anwendung

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 zur Verfügung steht, wenn der Patient bereit ist. Nach dem Auftauen muss das Arzneimittel sofort angewendet werden und die Infusion muss innerhalb von 2,5 Stunden abgeschlossen sein.

- Vor der Vorbereitung von Carvykti® muss die Identität des Patienten durch Abgleich mit den Patientenkennungen auf der Carvykti®-Kryokassette und dem LIS bestätigt werden. Der Carvykti®-Infusionsbeutel darf nicht aus der Kryokassette entnommen werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Sobald die Identität des Patienten bestätigt ist, soll der Carvykti®-Infusionsbeutel aus der Kryokassette entnommen werden.
- Der Infusionsbeutel muss vor dem Auftauen auf Beschädigungen des Behältnisses wie Brüche oder Risse untersucht werden. Im Falle einer Beschädigung darf das Arzneimittel nicht infundiert werden. Nehmen Sie umgehend mit Janssen-Cilag International NV Kontakt auf.

Auftauen

- Der Infusionsbeutel soll vor dem Auftauen in einen verschließbaren Kunststoffbeutel gelegt werden.
- Carvykti® soll bei einer Temperatur von $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ aufgetaut werden, wobei entweder ein Wasserbad oder ein Trockenauftaugerät verwendet werden soll, bis kein Eis mehr im Infusionsbeutel sichtbar ist. Die Gesamtzeit vom Beginn bis zum Abschluss des Auftauvorgangs soll nicht länger als 15 Minuten betragen.
- Der Infusionsbeutel soll aus dem verschließbaren Kunststoffbeutel genommen und trockengewischt werden. Der Inhalt des Infusionsbeutels soll vorsichtig durchmischt werden, um Zellklumpen aufzulösen. Bleiben sichtbare Zellklumpen bestehen, soll der Inhalt des Beutels weiterhin vorsichtig gemischt werden. Kleine Klumpen aus Zellmaterial müssen durch vorsichtiges Mischen von Hand aufgelöst werden. Carvykti® darf vor der Infusion nicht in einen anderen Behälter vorgefiltert, gewaschen, abzentrifugiert und/oder in einem neuen Medium resuspendiert werden.
- Nach dem Auftauen darf das Arzneimittel nicht erneut eingefroren oder gekühlt werden.

Anwendung

- Carvykti® ist ausschließlich zur einmaligen autologen Anwendung bestimmt.
- Stellen Sie vor der Infusion und während der Erholungsphase sicher, dass Tocilizumab und eine Notfallausrüstung zur Verfügung stehen.
- Bestätigen Sie die Identität des Patienten anhand der Patientenkennungen auf dem Carvykti®-Infusionsbeutel und dem LIS. Carvykti® darf nicht infundiert werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Nach dem Auftauen muss der gesamte Inhalt des Carvykti®-Beutels innerhalb von 2,5 Stunden bei Raumtemperatur (20°C bis 25°C) über eine intravenöse Infusion infundiert werden, wobei Infusionssets mit einem Inline-Filter zu verwenden sind. Die Infusion dauert in der Regel weniger als 60 Minuten.
- Verwenden Sie KEINEN leukozytendepletierenden Filter.
- Den Inhalt des Beutels während der Carvykti®-Infusion vorsichtig mischen, um Zellklumpen aufzulösen.
- Nachdem der gesamte Inhalt des Produktbeutels infundiert wurde, spülen Sie die Infusionsleitung einschließlich des Inline-Filters mit 9-mg/ml-Natriumchlorid-Infusionslösung (0,9%), um sicherzustellen, dass das gesamte Arzneimittel infundiert wird.

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliche Materialien, die mit Carvykti® in Kontakt gekommen sind (feste und flüssige Abfälle), sind als potenziell infektiöser Abfall entsprechend

den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Material humanen Ursprungs zu behandeln und zu beseitigen.

Maßnahmen bei unbeabsichtigter Exposition

Bei einer unbeabsichtigten Exposition sind die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Material humanen Ursprungs zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Carvykti® in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es sind keine abweichenden Anforderungen bekannt.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Anforderungen beziehen sich auf den Annex II der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (1) und die Bedingungen des Inverkehrbringens als Teil der Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels.

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen: Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic safety update report, PSUR):

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates (EURD)-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH, Marketing Authorization Holder) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels:

Risk-Management-Plan (RMP): Der MAH führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA);
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „besonderen Bedingungen“:

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens die folgenden Maßnahmen abschließen (siehe Tabelle 3-24):

Tabelle 3-24: Festgelegte Maßnahmen nach der Zulassung unter „besonderen Bedingungen“

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Carvykti® bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom zu bestätigen, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen Immunmodulator und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die finalen Studienergebnisse der Zulassungsstudie CARTITUDE-1 (MMY2001) vorlegen.	Dezember 2022
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Carvykti® bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom zu bestätigen, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen Immunmodulator und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Phase-III-Studie CARTITUDE-4 (MMY3002) vorlegen.	Dezember 2026
Abkürzung: CD: Cluster of Differentiation Quelle: (1)	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zum Zeitpunkt der initialen Zulassung enthielt der European Public Assessment Report (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel einen Annex IV, gemäß dem die Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“ erteilt wurde:

Das CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben stammen aus der im EPAR veröffentlichten Zusammenfassung des RMP und beziehen sich auf die dort beschriebenen Maßnahmen zur Minimierung wichtiger identifizierter, wichtiger potenzieller und fehlender Risiken und Pharmakovigilanzaktivitäten (2).

Tabelle 3-25: Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
CRS einschließlich HLH	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen:</p> <p>Detaillierte Vorgaben/Empfehlungen/Informationen in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.8 und 6.6 der Fachinformation sowie Abschnitt 2, 3 und 4 der Gebrauchsinformation:</p> <p>Vorgabe: Tocilizumab (oder geeignete alternative Maßnahmen falls nicht verfügbar und im Engpasskatalog der EMA gelistet) und Notfallausrüstung müssen vor der Infusion und während der Erholungsphase bereitgehalten werden.</p> <p>Empfehlung zur täglichen Überwachung der Patienten auf Anzeichen und Symptome eines CRS für 14 Tage nach der Verabreichung und regelmäßig für zwei weitere Wochen.</p> <p>Empfehlung an die Patienten, sich für mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufzuhalten.</p> <p>Empfehlungen, Patienten bei Auftreten von Anzeichen und Symptomen eines CRS zum sofortigen Aufsuchen medizinischer Hilfe zu raten und den Patienten beim ersten Anzeichen eines CRS für eine Hospitalisierung zu evaluieren.</p> <p>Empfehlung zur Verzögerung der Infusion mit Ciltacel bei Patienten mit nicht abgeklungenen schwerwiegenden ungewünschten Reaktionen durch vorangegangene Chemotherapien zur Lymphodepletion oder Überbrückung (einschließlich kardialer Toxizität und pulmonaler Toxizität), schnellem Fortschreiten der Erkrankung oder klinisch signifikanten aktiven Infektionen.</p> <p>Empfehlungen für die Behandlung anhaltender Infektionen (die das Risiko eines tödlichen CRS-Ereignisses erhöhen können) und Empfehlung zur Verzögerung der Infusion mit Ciltacel, bis alle Infektionen abgeklungen sind.</p> <p>Empfehlung zum potenziellen frühzeitigen Einsatz von Tocilizumab bei Patienten mit hoher Tumorlast oder frühem oder anhaltendem Fieber.</p> <p>Empfehlungen zur Untersuchung, Behandlung und Management des CRS.</p> <p>Empfehlungen zur Behandlung eines hochgradigen CRS, dass nach Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden schwer bleibt.</p> <p>Empfehlung, die Anwendung von myeloischen Wachstumsfaktoren (vor allem GM-CSF) während eines CRS zu vermeiden.</p>	<p>68284528MMY4004: Eine Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>68284528MMY4009: Eine Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>Umfrage zur Bewertung des Ciltacel HCP Schulungsprogramms und des Trainings zur Produkthandhabung</p> <p>Verweis auf Abschnitt II.C der Zusammenfassung des RMP für eine Übersicht des Entwicklungsplans nach Zulassung.</p>

	<p>Empfehlung zur Untersuchung auf HLH bei Patienten mit schwerem oder nicht ansprechendem CRS sowie ein Warnhinweis, dass Patienten, die eine HLH entwickeln, ein erhöhtes Risiko für schwere Blutungen haben können.</p> <p>Empfehlung zur Verringerung der grundlegenden Krankheitslast mit einer Überbrückungstherapie vor Infusion bei Patienten mit hoher Tumorlast.</p> <p>Empfehlungen zur Behandlung von gleichzeitigem CRS und neurologischer Toxizität, einschließlich der Verwendung von Kortikosteroiden, Tocilizumab und Arzneimitteln gegen Krampfanfälle.</p> <p>Informationen über das Auftreten des CRS und die spezifischen Anzeichen und Symptome, die in klinischen Studien beobachtet wurden.</p> <p>Patienten sollen ihren Arzt oder ihre Pflegekraft sofort informieren, wenn CRS-Symptome auftreten.</p> <p>Die Anwendung ist Ärzten vorbehalten, die Erfahrung in der Behandlung hämatologischer Krebserkrankungen haben.</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen: Programm für die kontrollierte Distribution und Verfügbarkeit von Tocilizumab HCP-Schulungsprogramm Schulungsprogramm für Patienten</p>	
Neurologische Toxizitäten (einschließlich ICANS und andere Neurotoxizitäten)	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen: Detaillierte Empfehlungen/Informationen/Anweisungen in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.7 und 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation:</p> <p>Empfehlung zur Verringerung der grundlegenden Krankheitslast mit einer Überbrückungstherapie vor Infusion bei Patienten mit hoher Tumorlast.</p> <p>Empfehlung zur täglichen Überwachung der Patienten auf Anzeichen und Symptome neurologischer Ereignisse für 14 Tage nach der Verabreichung und regelmäßig für zwei weitere Wochen.</p> <p>Empfehlung zur Überwachung von Patienten auf Anzeichen und Symptome des ICANS für 4 Wochen nach Infusion und anschließend für sonstige Neurotoxizitäten.</p> <p>Empfehlung, die Patienten zu den Anzeichen und Symptomen neurologischer Toxizitäten zu beraten und beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen sofort einen Arzt aufzusuchen.</p>	<p>68284528MMY4002: Langzeit Follow-Up Studie für Teilnehmer, die zuvor mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>68284528MMY4004: Eine Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>68284528MMY4009: Eine Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>Umfrage zur Bewertung des Ciltacel HCP Schulungsprogramms und des Trainings zur Produkthandhabung</p>

	<p>Empfehlung, die Patienten auch nach der Genesung von einem CRS und/oder ICANS auf Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizität zu überwachen und Empfehlung, eine neurologische Untersuchung in Betracht zu ziehen bei den ersten Anzeichen einer CAR-T Zell bedingten Neurotoxizität.</p> <p>Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit Symptomen einer Neurotoxizität, einschließlich intensivmedizinischer Unterstützungstherapie (einschließlich Steroide) bei schweren oder lebensbedrohlichen Fällen.</p> <p>Informationen zu einer Reihe von Patienten mit einem Cluster aus Bewegungsstörungen und neurokognitiven Nebenwirkungen, die bei einigen bis zur Unfähigkeit zu arbeiten oder sich selbst zu versorgen voranschritt. Diese Ereignisse waren mit dem Vorliegen von 2 oder mehr Faktoren zu Beginn der Behandlung assoziiert, wie höhere Tumorlast, vorheriges Grad 2 oder höher CRS, vorheriges ICANS und hohe CAR-T Zell Expansion und Persistenz. Patienten sollen auf diese Symptome hin überwacht und mit unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.</p> <p>Anweisungen, dass Patienten auf GBS überwacht werden sollen und eine Behandlung mit intravenösem Immunglobulin (IVIG) und Plasmapherese in Betracht gezogen werden soll.</p> <p>Anweisungen, dass Patienten auf Anzeichen und Symptome von peripheren Neuropathien und Hirnnervenlähmungen überwacht werden sollen und dass eine Behandlung mit systemischen Kurzzeitkortikosteroiden in Betracht gezogen werden soll.</p> <p>Anweisungen für die Behandlung von Neurotoxizitäten mit frühzeitigen und aggressiven unterstützenden Maßnahmen (einschließlich Steroiden) bei Patienten die ein höhergradiges CRS oder ein ICANS jeden Grades aufweisen.</p> <p>Empfehlungen zur Behandlung von gleichzeitigem CRS und neurologischer Toxizität, einschließlich der Verwendung von Kortikosteroiden, Tocilizumab und Arzneimitteln gegen Krampfanfälle.</p> <p>Empfehlung, das Führen von Fahrzeugen und das Ausüben gefährlicher Berufe oder Tätigkeiten in den 8 Wochen nach Infusion zu unterlassen.</p> <p>Informationen über das Auftreten von neurologischen Toxizitäten (einschließlich ICANS und andere Neurotoxizitäten) und die spezifischen Symptome, die in klinischen Studien beobachtet wurden.</p>	<p>Verweis auf Abschnitt II.C der Zusammenfassung des RMP für eine Übersicht des Entwicklungsplans nach Zulassung.</p>
--	--	--

	<p>Patienten sollten ihren Arzt oder ihre Pflegekraft sofort informieren, wenn Symptome des ICANS oder anderer Neurotoxizitäten auftreten und sollten medizinische Hilfe für das ICANS aufsuchen.</p> <p>Die Anwendung ist Ärzten vorbehalten, die Erfahrung in der Behandlung hämatologischer Krebserkrankungen haben.</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen: Programm für die kontrollierte Distribution und Verfügbarkeit von Tocilizumab HCP-Schulungsprogramm Schulungsprogramm für Patienten</p>	
Anhaltende oder wiederkehrende Zytopenie (ausgenommen Anämie)	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen: Detaillierte Empfehlungen/Informationen in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation: Empfehlung zur Überwachung des Blutbildes vor und nach der Infusion mit Ciltacel. Empfehlung, eine unterstützende Behandlung mit Transfusionen zur Behandlung einer Thrombozytopenie zu erwägen. Empfehlung, die Anwendung von myeloischen Wachstumsfaktoren (vor allem GM-CSF) während eines CRS zu vermeiden. Informationen zum Auftreten anhaltender oder wiederkehrender Zytopenien (außer Anämie). Patienten sollten ihren Arzt sofort informieren, wenn sie Symptome einer anhaltenden oder wiederkehrenden Zytopenie aufweisen. Die Anwendung ist Ärzten vorbehalten, die Erfahrung in der Behandlung hämatologischer Krebserkrankungen haben.</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen: Keine</p>	<p>68284528MMY4002: Langzeit Follow-Up Studie für Teilnehmer, die zuvor mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>68284528MMY4004: Eine Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>68284528MMY4009: Eine Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>Verweis auf Abschnitt II.C der Zusammenfassung des RMP für eine Übersicht des Entwicklungsplans nach Zulassung.</p>
Schwerwiegende Infektionen	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen: Detaillierte Empfehlungen/Informationen in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation: Empfehlung zur Verzögerung der Therapie zur Lymphodepletion, wenn ein Patient eine klinisch signifikante aktive Infektion aufweist. Empfehlung zur Infektionsprophylaxe nach lokalen Richtlinien und dass Infektionen nachweislich den Verlauf und das Management eines gleichzeitigen CRS erschwert.</p>	<p>68284528MMY4002: Langzeit Follow-Up Studie für Teilnehmer, die zuvor mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>68284528MMY4004: Eine Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p>

	<p>Empfehlung zur Verzögerung der Infusion mit Ciltacel, bis jede klinisch signifikante aktive Infektion oder entzündliche Erkrankung abgeklungen ist.</p> <p>Empfehlung, die Patienten über die Bedeutung von Präventionsmaßnahmen für COVID-19 aufzuklären, da bei Patienten, die mit Ciltacel behandelt werden, ein erhöhtes Risiko für schwere/tödliche COVID-19-Infektionen bestehen kann.</p> <p>Empfehlung zur Überwachung von Patienten nach Anzeichen und Symptomen einer Infektion.</p> <p>Empfehlungen für das Management und die Behandlung einer febrilen Neutropenie.</p> <p>Empfehlung zum Screening nach HBV, HCV und HIV vor der Sammlung von Zellen für die Herstellung.</p> <p>Empfehlung zur Überwachung von Immunglobulin Level nach Behandlung und Behandlung nach Standardrichtlinien, einschließlich der Verabreichung von Immunglobulin Ersatz, antibiotischer Prophylaxe und dem Monitoring von Infektionen.</p> <p>Informationen zum Auftreten schwerwiegender Infektionen.</p> <p>Ciltacel kann das Risiko von lebensbedrohlichen Infektionen erhöhen, die zum Tod führen können. Patienten sollen ihrem Arzt sofort informieren, wenn sie Anzeichen oder Symptome einer Infektion aufweisen.</p> <p>Die Anwendung ist Ärzten vorbehalten, die Erfahrung in der Behandlung hämatologischer Krebserkrankungen haben.</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen: Keine</p>	<p>68284528MMY4009: Eine Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>Verweis auf Abschnitt II.C der Zusammenfassung des RMP für eine Übersicht des Entwicklungsplans nach Zulassung.</p>
Hypogammaglobulinämie	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen:</p> <p>Detaillierte Empfehlungen/Informationen in den Abschnitten 4.2, 4.6 und 4.8 der Fachinformation:</p> <p>Empfehlung zur Überwachung von Immunglobulin Leveln nach Behandlung mit Ciltacel, dass IVIG bei IgG <400 mg/dL angewendet werden sollte und dass die Patienten nach Standardrichtlinien, einschließlich der Anwendung antibiotischer oder antiviraler Prophylaxe und dem Monitoring von Infektionen.</p> <p>Empfehlung, die Bewertung von Immunglobulin Level bei Neugeborenen von Müttern, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>Informationen zum Auftreten von Hypogammaglobulinämie Infektionen.</p>	<p>68284528MMY4002: Langzeit Follow-Up Studie für Teilnehmer, die zuvor mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>68284528MMY4004: Eine Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p>

	<p>Die Anwendung ist Ärzten vorbehalten, die Erfahrung in der Behandlung hämatologischer Krebserkrankungen haben.</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen: Keine</p>	<p>68284528MMY4009: Eine Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>Verweis auf Abschnitt II.C der Zusammenfassung des RMP für eine Übersicht des Entwicklungsplans nach Zulassung.</p>
Wichtige potenzielle Risiken		
Sekundäre Malignome	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen: Detaillierte Empfehlungen/Informationen in Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Empfehlung zur lebenslangen Überwachung von Patienten auf sekundären Malignomen. Empfehlung zur Kontaktaufnahme zum Zulassungsinhaber für Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für Tests. Die Anwendung ist Ärzten vorbehalten, die Erfahrung in der Behandlung hämatologischer Krebserkrankungen haben.</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen: Keine</p>	<p>68284528MMY4002: Langzeit Follow-Up Studie für Teilnehmer, die zuvor mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>68284528MMY4004: Eine Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>68284528MMY4009: Eine Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>Verweis auf Abschnitt II.C der Zusammenfassung des RMP für eine Übersicht des Entwicklungsplans nach Zulassung.</p>
Verminderung der Lebensfähigkeit der Zellen durch unsachgemäße Handhabung oder Zubereitung des Produkts	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen: Detaillierte Anleitungen/Informationen in den Abschnitten 4.2, 6.3, 6.4 und 6.6 der Fachinformation: Anleitung für die Zubereitung von Ciltacel, einschließlich für das Auftauen. Haltbarkeit und besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung von Ciltacel Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und sonstige Handhabung.</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen: Schulung zur Produkthandhabung</p>	<p>Umfrage zur Bewertung des Ciltacel HCP Schulungsprogramms und des Trainings zur Produkthandhabung</p> <p>Verweis auf Abschnitt II.C der Zusammenfassung des RMP für eine Übersicht des Entwicklungsplans nach Zulassung.</p>

Tumorlysesyndrom	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen: Die Anwendung ist Ärzten vorbehalten, die Erfahrung in der Behandlung hämatologischer Krebserkrankungen haben.</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen: Keine</p>	<p>68284528MMY4004: Eine Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>68284528MMY4009: Eine Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>Verweis auf Abschnitt II.C der Zusammenfassung des RMP für eine Übersicht des Entwicklungsplans nach Zulassung.</p>
Verschlechterung der GvHD	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen: Detaillierte Anweisungen/Informationen in Abschnitt 4.4 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation: Anweisung zur Verzögerung der Infusion mit Ciltacel, wenn ein Patient eine aktive GvHD hat. Anweisung an Patienten, ihren Arzt vor der Infusion mit Ciltacel zu informieren, wenn sie Anzeichen oder Symptome einer GvHD aufweisen. Die Anwendung ist Ärzten vorbehalten, die Erfahrung in der Behandlung hämatologischer Krebserkrankungen haben.</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen: Keine</p>	<p>68284528MMY4002: Langzeit Follow-Up Studie für Teilnehmer, die zuvor mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>68284528MMY4004: Eine Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>68284528MMY4009: Eine Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>Verweis auf Abschnitt II.C der Zusammenfassung des RMP für eine Übersicht des Entwicklungsplans nach Zulassung.</p>
Erzeugung eines replikationskompetenten Lentivirus	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen: Die Anwendung ist Ärzten vorbehalten, die Erfahrung in der Behandlung hämatologischer Krebserkrankungen haben.</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen: Keine</p>	<p>68284528MMY4002: Langzeit Follow-Up Studie für Teilnehmer, die zuvor mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>68284528MMY4004: Eine Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten</p>

		<p>mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>68284528MMY4009: Eine Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>Verweis auf Abschnitt II.C der Zusammenfassung des RMP für eine Übersicht des Entwicklungsplans nach Zulassung.</p>
Fehlende Informationen		
Langzeit Sicherheit	Keine	<p>68284528MMY4002: Langzeit Follow-Up Studie für Teilnehmer, die zuvor mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>68284528MMY4004: Eine Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>68284528MMY4009: Eine Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>Verweis auf Abschnitt II.C der Zusammenfassung des RMP für eine Übersicht des Entwicklungsplans nach Zulassung.</p>
Auswirkungen auf Schwangerschaft und Laktation	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen:</p> <p>Detaillierte Empfehlungen/Informationen in Abschnitt 4.6 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation:</p> <p>Empfehlungen, dass der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Behandlung verifiziert werden sollte.</p> <p>Empfehlung zur Notwendigkeit einer effektiven Empfängnisverhütung bei Patienten, die eine lymphodepletierende Chemotherapie gemäß der entsprechenden Gebrauchsinformation.</p>	<p>68284528MMY4002: Langzeit Follow-Up Studie für Teilnehmer, die zuvor mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>68284528MMY4004: Eine Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p>

	<p>Empfehlung, schwangere oder stillende Frauen darauf hinzuweisen, dass es Risiken für den Fötus oder den gestillten Säugling geben kann.</p> <p>Empfehlung, dass für jede schwangere Frau, die Ciltacel erhalten hat, eine Bewertung des Immunglobulinspiegels bei den Neugeborenen der Mütter in Betracht gezogen werden sollte.</p> <p>Patientinnen sollten ihren Arzt unverzüglich informieren, wenn sie schwanger sind oder glauben, schwanger zu sein nach einer Behandlung mit Ciltacel.</p> <p>Die Anwendung ist Ärzten vorbehalten, die Erfahrung in der Behandlung hämatologischer Krebserkrankungen haben.</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen: Keine</p>	<p>68284528MMY4009: Eine Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>Verweis auf Abschnitt II.C der Zusammenfassung des RMP für eine Übersicht des Entwicklungsplans nach Zulassung.</p>
Anwendung bei Patienten mit bereits bestehenden Autoimmunerkrankungen	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen: Die Anwendung ist Ärzten vorbehalten, die Erfahrung in der Behandlung hämatologischer Krebserkrankungen haben.</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen: Keine</p>	<p>68284528MMY4004: Eine Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>68284528MMY4009: Eine Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>Verweis auf Abschnitt II.C der Zusammenfassung des RMP für eine Übersicht des Entwicklungsplans nach Zulassung.</p>
Anwendung bei Patienten mit bereits bestehenden neurodegenerativen Erkrankungen	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen: Detaillierte Empfehlungen/Informationen in Abschnitt 4.4 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation: Eine Warnung, die darauf hinweist, dass Patienten mit schweren ZNS-Erkrankungen wahrscheinlich anfälliger für die Folgen der Nebenwirkungen sind, die mit Ciltacel beobachtet wurden, und möglicherweise besondere Aufmerksamkeit erfordern. Patienten sollten ihren Arzt vor der Behandlung mit Ciltacel informieren, wenn bei ihnen gegenwärtig eine Erkrankung des Nervensystems vorliegt bzw. in der Vergangenheit vorlag.</p>	<p>68284528MMY4004: Eine Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>68284528MMY4009: Eine Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p>

	<p>Die Anwendung ist Ärzten vorbehalten, die Erfahrung in der Behandlung hämatologischer Krebserkrankungen haben.</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen: Keine</p>	<p>Verweis auf Abschnitt II.C der Zusammenfassung des RMP für eine Übersicht des Entwicklungsplans nach Zulassung.</p>
<p>Anwendung bei Patienten mit aktiver ZNS-Beteiligung der Malignität</p>	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen: Die Anwendung ist Ärzten vorbehalten, die Erfahrung in der Behandlung hämatologischer Krebserkrankungen haben.</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen: Keine</p>	<p>68284528MMY4004: Eine Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>68284528MMY4009: Eine Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>Verweis auf Abschnitt II.C der Zusammenfassung des RMP für eine Übersicht des Entwicklungsplans nach Zulassung.</p>
<p>Anwendung bei Patienten mit chronischer, kontrollierter HIV- und HBV/HCV-Infektion</p>	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen: Detaillierte Anweisungen/Informationen in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation: Anweisungen für das HBV-, HCV- und HIV-Screening</p> <p>Die Anwendung ist Ärzten vorbehalten, die Erfahrung in der Behandlung hämatologischer Krebserkrankungen haben.</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen: Keine</p>	<p>68284528MMY4002: Langzeit Follow-Up Studie für Teilnehmer, die zuvor mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>68284528MMY4004: Eine Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>68284528MMY4009: Eine Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Ciltacel behandelt wurden.</p> <p>Verweis auf Abschnitt II.C der Zusammenfassung des RMP für eine Übersicht des Entwicklungsplans nach Zulassung.</p>

Abkürzungen: CAR: chimärer Antigenrezeptor; Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel; CRS: Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom); EMA: European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur); GM-CSF: Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor); GvHD: Graft-versus-Host Disease (Graft-versus-Host Erkrankung); HBV: Hepatitis-B-Virus; HCP: Healthcare Professional (Angehöriger der Heilberufe); HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HLH: hämophagozytische Lymphohistiozytose; ICANS: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom); RMP: Risk-Management-Plan; ZNS: Zentralnervensystem

Quelle: EMA 2023 (2)

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Kontrollierte Distribution und Verfügbarkeit von Tocilizumab

Um die mit der Carvykti®-Behandlung verbundenen Risiken eines CRS (einschließlich HLH) und einer Neurotoxizität (einschließlich ICANS und anderer Neurotoxizität) zu minimieren, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sicherstellen, dass die Zentren, die Carvykti® anwenden, entsprechend dem folgenden vereinbarten Programm zur kontrollierten Distribution qualifiziert sind.

- Ein sofortiger Zugang zu einer Dosis Tocilizumab pro Patienten wird vor Ort vor der Carvykti® Infusion sichergestellt. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder 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 Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sicher, dass vor Ort geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung eines CRS anstelle von Tocilizumab zur Verfügung stehen.

Carvykti® wird nur an Zentren geliefert, die qualifiziert sind und nur dann, wenn das an der Behandlung eines Patienten beteiligte, medizinische Fachpersonal das Schulungsprogramm für medizinisches Fachpersonal abgeschlossen hat.

Schulungsprogramm: Vor der Markteinführung von Carvykti® in jedem Mitgliedstaat muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde über den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien einigen.

Schulungsprogramm für medizinisches Fachpersonal

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass bei der Markteinführung in jedem Mitgliedstaat, in dem Carvykti® vermarktet wird, das medizinische Fachpersonal, das Carvykti® verordnet, abgibt und anwendet, eine entsprechende Anleitung erhält:

- zur Erhöhung der Aufmerksamkeit für ein CRS (einschließlich HLH) und für eine Neurotoxizität (einschließlich ICANS und andere Neurotoxizität) und deren angemessene Überwachung, Vorbeugung und Behandlung, einschließlich der

Bedeutung der Verfügbarkeit von Tocilizumab im Zentrum vor der Behandlung eines jeden Patienten.

- zur Erleichterung der Patientenaufklärung mit relevanten Informationen.
- zur Meldung dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Carvykti®.
- zur Sicherstellung, dass vor der Behandlung eines Patienten Tocilizumab für jeden Patienten vor Ort verfügbar ist. Für den Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses gemäß der Liste für Lieferengpässe der Europäischen Arzneimittelagentur nicht verfügbar ist, ist sicher zu stellen, dass vor Ort geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung eines CRS zur Verfügung stehen.

Schulung zum Umgang mit dem Arzneimittel

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass 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 erhalten:

- zur Erhöhung der Aufmerksamkeit für das bedeutende potenzielle Risiko einer Beeinträchtigung der Lebensfähigkeit von Zellen aufgrund unsachgemäßer Handhabung oder Vorbereitung des Arzneimittels.
- zur Vermittlung von Hinweisen zu Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder Anwendung von Carvykti® (d. h. wie das Arzneimittel vor der Anwendung zu prüfen, wie es aufzutauen und wie es anzuwenden ist).

Aufklärungsprogramm für Patienten

Um Patienten zu informieren und Folgendes zu erklären:

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-26: Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
Zur weiteren Charakterisierung der Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit von Carvykti® bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen Immunmodulator und einen AntiCD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse einer Langzeitstudie zur Nachbeobachtung von Patienten, die zuvor mit Ciltacel behandelt wurden, vorlegen.	Juni 2043
Zur weiteren Charakterisierung der Langzeit-Sicherheit von Carvykti® bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen Immunmodulator und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine auf einem Register basierende Sicherheitsstudie zur Anwendungsbeobachtung nach der Zulassung durchführen und die Ergebnisse vorlegen.	Dezember 2042
Zur weiteren Charakterisierung der Langzeit-Sicherheit von Carvykti® bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen Immunmodulator und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Sicherheitsstudie zur Anwendungsbeobachtung nach der Zulassung durchführen, die auf Patientendaten hauptsächlich aus der EU-Region basiert, und die Ergebnisse vorlegen.	Dezember 2042
Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation, Ciltacel: Ciltacabtagene autoleucel, EU: Europäische Union Quelle: EMA 2023 (2)	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Über die zuvor aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben im Abschnitt 3.4 wurden der im EPAR veröffentlichten Zusammenfassung der SmPC und Zusammenfassung des RMP entnommen. Die Referenzen sind in Abschnitt 3.4.7 gelistet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Janssen-Cilag International NV. *SmPC - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1,0 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. Stand: 17.01.2023. ANHANG I-III. 2023* [abgerufen am: 27.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_en.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA). *Summary of Risk Management Plan for ciltacabtagene autoleucel. 2023* [abgerufen am: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/carvykti-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-27 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend. Ciltacel wird ausschließlich im stationären Bereich angewendet und alle ärztlichen Leistungen werden über DRG-Fallpauschalen abgedeckt.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-27, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-27 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.