

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ciltacabtagene Autoleucl gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.11.2024 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und war in seiner Erstzulassung für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zugelassen, die zuvor mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter 1 Immunmodulator, 1 Proteasominhibitor sowie 1 Anti-Cluster-of-Differentiation(CD)38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Der Beschluss des G-BA zum Verfahren der Nutzenbewertung zum Anwendungsgebiet der Erstzulassung von Ciltacabtagene Autoleucl wurde befristet. Innerhalb dieser Frist wurde das Anwendungsgebiet von Ciltacabtagene Autoleucl auf Patientinnen und Patienten erweitert und angepasst, die zuvor mindestens 1 Therapie erhalten haben, darunter 1 Immunmodulator und 1 Proteasominhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind. Somit ist das vorherige Anwendungsgebiet vom neuen Anwendungsgebiet umfasst. Zudem überstieg der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zwischenzeitlich einen Betrag von 30 Millionen € in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten. Nach befristeter Aussetzung des Verfahrens hatte der pU nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, welches das gesamte Anwendungsgebiet umfasst und die Grundlage für die vorliegende Bewertung darstellt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ciltacabtagene Autoleucl im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplern Myelom, die zuvor bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben, darunter 1 Immunmodulator und 1 Proteasominhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ciltacabtagene Autoleucl (mehrseitige Tabelle)

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---|--|
| <p>Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben, darunter 1 Immunmodulator und 1 Proteasom-inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind</p> | <p>eine patientenindividuelle Therapie^{b, c} unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason^d ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason^d ▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^e ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason^{f, g} ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason ▪ Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^f ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin^{f, g} ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason^{f, g} ▪ Daratumumab Monotherapie^{f, h} ▪ Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason^{f, h} ▪ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison^{f, h} ▪ Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantationⁱ ▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation^{j, k} <p>unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Eignung einer Stammzelltransplantation^{l, m}</p> |

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ciltacabtagene Autoleucler (mehrseitige Tabelle)

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|--|---|
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.).</p> <p>c. Gemäß G-BA stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie ein Kriterium der patientenindividuellen Therapie dar. Diesbezüglich wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Nichteignung einer Wiederbehandlung mit den Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen der Vortherapie als Progression der Erkrankung unter der jeweiligen Vortherapie bzw. eine Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen Vortherapie von weniger als 12 Monaten definiert. Entsprechend kann für Patientinnen und Patienten mit rezidivierter Erkrankung, welche ein Ansprechen in Form eines CR, eines VGPR und eines PR von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Vortherapie aufweisen, auch eine Therapie unter Verwendung der in der Vortherapie eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eine geeignete Behandlungsoption darstellen.</p> <p>d. nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten, die auf einen CD38-Antikörper refraktär sind</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten, die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben</p> <p>g. nur für mindestens doppelt-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>h. nur für mindestens dreifach-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten nach 1 Vortherapie, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist; nach Erreichen einer Remission; Die autologe Stammzelltransplantation sollte allen transplantationsfähigen Patientinnen und Patienten angeboten werden, bei denen keine Transplantation im Rahmen der Erstlinientherapie durchgeführt wurde. Zudem kann eine autologe Re-Transplantation erfolgen, wenn das progressionsfreie Überleben nach erster Transplantation in der Regel mindestens 18 Monate andauerte.</p> <p>j. nur für Patientinnen und Patienten nach 1 Vortherapie, für die eine allogene Stammzelltransplantation geeignet ist; nach Erreichen einer Remission; Die allogene Stammzelltransplantation stellt eine Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit primärer Refraktärität sowie einem frühem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation dar.</p> <p>k. Bezüglich der Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation gelten die Anforderungen der „Richtlinie des G-BA zur Erprobung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie“, des „Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom (QS-B SZT MM)“ bzw. des § 137c SGB V.</p> <p>l. Gemäß G-BA sollte die Nicht-Eignung einer Triplett- bzw. Duplett-Therapie anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet werden.</p> <p>m. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden. Eine Best supportive Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; CD: Cluster of Differentiation; CR: komplettes Ansprechen; PR: partielles Ansprechen; SGB: Sozialgesetzbuch; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen</p> | |

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Dossiereinreichung am 07.01.2025 entsprechend Tabelle 2 angepasst. Der pU zieht zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in seinem Dossier die zweckmäßige Vergleichstherapie aus dem Verfahren zu Idecabtagen vicleucler heran. Die daraus resultierende Festlegung der Vergleichstherapie durch den pU entspricht weitgehend der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vom 07.01.2025. Abweichend von dieser benennt der pU allerdings eine Hochdosistherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation sowie eine Hochdosistherapie gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation nicht als Therapieoptionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie. Diese Abweichung bleibt für die Nutzenbewertung jedoch ohne Konsequenz, da sie keine Auswirkung auf die Vollständigkeit des Studienpools hat. Die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie CARTITUDE-4 eingeschlossen.

Studiendesign

Die Studie CARTITUDE-4 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Ciltacabtagene Autoleucler gegenüber einer Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd) oder Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd). In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom mit 1 bis 3 vorangegangenen Therapien und einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten im Rahmen ihrer vorangegangenen Therapien mit einem Immunmodulator und einem Proteasominhibitor behandelt worden sein und eine refraktäre Erkrankung gegenüber Lenalidomid aufweisen. Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten während oder innerhalb von 6 Monaten nach ihrer letzten Therapie eine Krankheitsprogression gemäß International-Myeloma-Working-Group (IMWG)-Kriterien erlitten haben.

Insgesamt wurden 419 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Ciltacabtagene Autoleucler (N = 208) oder einer Vergleichstherapie unter Auswahl von DPd oder PVd (N = 211, davon DPd [n = 183] bzw. PVd [n = 28]) randomisiert.

Die Behandlung mit Ciltacabtagene Autoleucler entsprach weitestgehend den Vorgaben der Fachinformation. Innerhalb von 3 bis 6 Tagen nach Randomisierung wurde die Leukapherese

durchgeführt. Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erfolgte über 3 Tage, und sollte zwischen Tag 5 und 7 vor der Infusion von Ciltacabtagene Autoleucler begonnen werden. In der Zeit zwischen Leukaphrese und der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sollten alle Patientinnen und Patienten eine Brückentherapie zur Krankheitskontrolle erhalten. Diese bestand aus mindestens 1 Zyklus DPd oder PVD. Im Gegensatz zum Vorgehen in der Studie CARTITUDE-4 ist gemäß Fachinformation von Ciltacabtagene Autoleucler eine Brückentherapie nach Einschätzung der Ärztin oder des Arztes in Betracht zu ziehen, um die Tumorlast zu verringern oder die Erkrankung zu stabilisieren, und somit nicht für alle Patientinnen und Patienten zwingend notwendig. Vor diesem Hintergrund ist unklar, ob eine Brückentherapie für alle Patientinnen und Patienten in der Studie CARTITUDE-4 angezeigt war. Im Kontrollarm musste die Behandlung mit DPd oder PVD spätestens am Tag 7 nach der Randomisierung beginnen und erfolgte jeweils weitestgehend gemäß den entsprechenden Fachinformationen. Die Wahl der Brückentherapie im Interventionsarm bzw. der Vergleichstherapie im Kontrollarm erfolgte vor der Randomisierung nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Myelomtherapien.

Primärer Endpunkt der Studie CARTITUDE-4 war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie CARTITUDE-4

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von mehreren medikamentösen Therapieoptionen inklusive autologer oder allogener Stammzelltransplantation festgelegt. Die Wahl der Therapie soll gemäß G-BA unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die vorherigen Therapien und der Eignung einer Stammzelltransplantation erfolgen (siehe Tabelle 2). Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie werde zudem erwartet, dass den Prüferärztinnen und Prüferärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehe (Multi-Komparator-Studie).

In Modul 4 A des Dossiers legt der pU umfangreiche Angaben zur Vorbehandlung der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie Angaben zur Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm je nach im Rahmen der Studie gewählter Vergleichstherapie vor, um die Eignung der in der Studie eingesetzten Therapien für die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm nachzuweisen. Aus diesen Angaben lässt sich ableiten, dass die im Kontrollarm der Studie verabreichten Therapieoptionen auf Basis der Vortherapien (Wirkstoffe, Art und Dauer des Ansprechens) für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geeignet waren. Die Angaben geben allerdings nur zum Teil

Aufschluss darüber, mit welchen konkreten Wirkstoffkombinationen die Patientinnen und Patienten vorbehandelt waren und es bleibt unklar, inwiefern weitere gemäß S3-Leitlinie aufgeführte Faktoren (wie z. B. Komorbiditäten) bei der Wahl der Therapieoption berücksichtigt wurden. Auf Basis der vorliegenden Angaben lässt sich daher nicht hinreichend sicher ausschließen, dass möglicherweise auch andere durch den G-BA genannte Therapieoptionen, darunter insbesondere Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (DKd), Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (IsaKd) oder Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (EPd) ebenfalls geeignete Optionen für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten darstellen oder potenziell sogar besser geeignet gewesen wären. Darüber hinaus spiegelt die Studie CARTITUDE-4 mit 2 aus mehr als 15 möglichen Therapieoptionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie die Heterogenität der Therapielandschaft in der vorliegenden Indikation nicht wider.

In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass die 2 zur Verfügung stehenden Therapieoptionen im Vergleichsarm eine hinreichende patientenindividuelle Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichten. Es ist allerdings unklar, ob andere von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfassten Therapieoptionen ebenfalls geeignet bzw. sogar besser geeignet gewesen wären. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt. Auf Basis der Ergebnisse der Studie CARTITUDE-4 können zudem nur Aussagen zum Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucler für solche Patientinnen und Patienten getroffen werden, für die eine Therapie mit DPd oder PVd jeweils die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt. Des Weiteren sind auf Basis der Ergebnisse der Studie CARTITUDE-4 keine Aussagen für Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien möglich, da ausschließlich Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien in die Studie eingeschlossen wurden.

Einsatz von Brückentherapien in der Studie CARTITUDE-4

In der Studie CARTITUDE-4 erhielten wie zuvor beschrieben entgegen den Vorgaben der Fachinformation von Ciltacabtagene Autoleucler alle Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine Brückentherapie. Aus den im Dossier vorliegenden Informationen ist jedoch nicht ersichtlich, inwiefern für alle Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine Brückentherapie indiziert war. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie CARTITUDE-4 berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie CARTITUDE-4 sowie das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben werden als niedrig angesehen. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu schweren UEs wird als hoch angesehen. Dies liegt daran, dass die Gründe, die zu einem Beobachtungsabbruch führen, für das Auftreten

bzw. die Beobachtung von schweren UEs potenziell informativ sind. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu Abbruch wegen UEs wird aufgrund der subjektiven Entscheidung für einen Abbruch bei einem Studiendesign ohne Verblindung als hoch eingeschätzt.

Unabhängig vom Verzerrungspotenzial bestehen wie zuvor beschrieben Unsicherheiten, sodass nicht davon auszugehen ist, dass die in der Studie CARTITUDE-4 eingesetzten Vergleichstherapien eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellen. Des Weiteren ist unklar, ob eine Brückentherapie für alle Patientinnen und Patienten in der Studie CARTITUDE-4 angezeigt war. Daher bleibt für die Ergebnisse der Studie unklar, ob sich diese uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen, insbesondere da in der Versorgung deutlich mehr Therapieoptionen zur Verfügung stehen und weitere patientenindividuelle Faktoren in die Therapieentscheidung mit einfließen. Somit können unabhängig vom endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Aufgrund von grundlegenden Mängeln bzw. Unsicherheiten bei der Erhebung und Auswertung der patientenberichteten Endpunkte sowie der unerwünschten Ereignisse (UEs) in der Studie CARTITUDE-4 sind die Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (abgesehen von schweren UEs und Abbruch wegen UEs) für die vorliegende Bewertung nicht geeignet. Für die patientenberichteten Endpunkte ist dies maßgeblich darin begründet, dass bei der Erhebung relevante Abschnitte der CAR-T-Zell-Therapie nicht berücksichtigt werden und aus diesem Grund kein fairer Vergleich der Therapiekonzepte in den beiden Behandlungsarmen möglich ist. Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ist dies maßgeblich dadurch bedingt, dass im Rahmen der Nachbeobachtung zum Teil eine selektive Erhebung bestimmter Ereignisse je Patientin oder Patient erfolgte und diese Phasen in den Auswertungen berücksichtigt wurden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ciltacabtagene Autoleucler. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucler im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd.

Morbidität

Symptomatik (erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30] bzw. Patient global Impression of Severity [PGIS]), Gesundheitszustand (erhoben mittels visueller Analog Skala [VAS] des EQ-5D)

Für die Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 bzw. PGIS) und den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucl im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucl im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ciltacabtagene Autoleucl im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ciltacabtagene Autoleucl im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Patient-reported Outcomes Version of the common Terminology Criteria for adverse Events (PRO-CTCAE)

Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ciltacabtagene Autoleucl im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Zytokin-Freisetzungssyndrom, schwere neurologische Toxizität, infusionsbedingte Reaktionen, schwere Infektionen und sekundäre Malignome

Für die Endpunkte Zytokin-Freisetzungssyndrom, schwere neurologische Toxizität, infusionsbedingte Reaktionen, schwere Infektionen und sekundäre Malignome liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd oder PVd, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ciltacabtagene Autoleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigt sich für das Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Die vorliegenden Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung zum überwiegenden Teil nicht geeignet. Ausgenommen hiervon sind lediglich die Auswertungen zu den Endpunkten schwere UEs und Abbruch wegen UEs. Es werden jedoch keine Nachteile in einem Ausmaß erwartet, welche den positiven Effekt beim Gesamtüberleben vollständig infrage stellen. Jedoch lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens aufgrund der fehlenden Daten zu weiteren Endpunkten nicht quantifizieren.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits 1 bis 3 Vortherapien erhalten haben, darunter 1 Immunmodulator und 1 Proteasom-inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind, und für die DPd oder PVd eine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits 1 bis 3 Vortherapien erhalten haben, darunter 1 Immunmodulator und 1 Proteasom-inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind, und für die DPd oder PVd keine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt sowie für Patientinnen und Patienten, die zuvor bereits mindestens 4 Vortherapien erhalten haben, liegen aus der Studie CARTITUDE-4 keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Ciltacabtagene Autoleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucel

gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien, für die DPd oder PVd keine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt, und für Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ciltacabtagene Autoleucl.

Tabelle 3: Ciltacabtagene Autoleucl – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|--|
| <p>Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben, darunter 1 Immunmodulator und 1 Proteasom-inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind</p> | <p>eine patientenindividuelle Therapie^{b, c} unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason^d ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason^d ▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^e ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason^{f, g} ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason ▪ Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^f ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin^{f, g} ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason^{f, g} ▪ Daratumumab Monotherapie^{f, h} ▪ Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason^{f, h} ▪ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison^{f, h} ▪ Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantationⁱ ▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation^{j, k} <p>unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Eignung einer Stammzelltransplantation^{l, m}</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien, für die DPd oder PVd eine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen^o ▪ Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien, für die DPd oder PVd keine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt, und Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien: Zusatznutzen nicht belegt |

Tabelle 3: Ciltacabtagene Autoleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.).</p> <p>c. Gemäß G-BA stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie ein Kriterium der patientenindividuellen Therapie dar. Diesbezüglich wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Nichteignung einer Wiederbehandlung mit den Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen der Vortherapie als Progression der Erkrankung unter der jeweiligen Vortherapie bzw. eine Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen Vortherapie von weniger als 12 Monaten definiert. Entsprechend kann für Patientinnen und Patienten mit rezidivierter Erkrankung, welche ein Ansprechen in Form eines CR, eines VGPR und eines PR von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Vortherapie aufweisen, auch eine Therapie unter Verwendung der in der Vortherapie eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eine geeignete Behandlungsoption darstellen.</p> <p>d. nur für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten, die auf einen CD38-Antikörper refraktär sind</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten, die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben</p> <p>g. nur für mindestens doppelt-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>h. nur für mindestens dreifach-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten nach 1 Vortherapie, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist; nach Erreichen einer Remission; Die autologe Stammzelltransplantation sollte allen transplantationsfähigen Patientinnen und Patienten angeboten werden, bei denen keine Transplantation im Rahmen der Erstlinientherapie durchgeführt wurde. Zudem kann eine autologe Re-Transplantation erfolgen, wenn das progressionsfreie Überleben nach erster Transplantation in der Regel mindestens 18 Monate andauerte.</p> <p>j. nur für Patientinnen und Patienten nach 1 Vortherapie, für die eine allogene Stammzelltransplantation geeignet ist; nach Erreichen einer Remission; Die allogene Stammzelltransplantation stellt eine Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit primärer Refraktärität sowie einem frühem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation dar.</p> <p>k. Bezüglich der Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation gelten die Anforderungen der „Richtlinie des G-BA zur Erprobung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie“, des „Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom (QS-B SZT MM)“ bzw. des § 137c SGB V.</p> <p>l. Gemäß G-BA sollte die Nichteignung einer Triplett- bzw. Duplett-Therapie anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet werden.</p> <p>m. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden. Eine Best supportive Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>o. In die Studie CARTITUDE-4 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> | | |

Tabelle 3: Ciltacabtagene Autoleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; CD: Cluster of Differentiation; CR: komplettes Ansprechen; PR: partielles Ansprechen; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; SGB: Sozialgesetzbuch; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen | | |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2023 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ciltacabtagene Autoleucel für Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 Vortherapien gemäß Erstzulassung festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.