

Tragende Gründe

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

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

Idecabtagen vicleucel (Neubewertung eines Orphan Drugs
nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: Multiples
Myelom, mind. 3 Vortherapien; neues Anwendungsgebiet:
Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien)

Vom 19. September 2024

Inhalt

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1. | Rechtsgrundlage..... | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung..... | 2 |
| 2.1 | Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 4 |
| 2.1.1 | Zugelassenes Anwendungsgebiet von Idecabtagen vicleucel (Abecma) gemäß Fachinformation..... | 4 |
| 2.1.2 | Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 4 |
| 2.1.3 | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens..... | 11 |
| 2.1.4 | Kurzfassung der Bewertung..... | 18 |
| 2.2 | Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen..... | 18 |
| 2.3 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 19 |
| 2.4 | Therapiekosten..... | 20 |
| 2.5 | Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können..... | 41 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung..... | 45 |
| 4. | Verfahrensablauf..... | 45 |

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Abs. 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Idecabtagen vicleucel (Abecma) wurde am 1. Januar 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet. Idecabtagen vicleucel ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 16. Juni 2022 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel im Anwendungsgebiet „Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors und eines Anti-CD38-

Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.“ beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Abecma hat am 1. Juli 2023 die Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro überschritten und wurde bisher nicht unter Vorlage der Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 29. Februar 2024 das abschließende Dossier für das Anwendungsgebiet des multiplen Myeloms nach mindestens 3 Vortherapien fristgerecht beim G-BA eingereicht. Das Nutzenbewertungsverfahren hat am 1. März 2024 begonnen.

Am 19. März 2024 hat die europäische Kommission die Zulassung für dieses neue Anwendungsgebiet erteilt:

„Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht am 27. März 2024 das abschließende Dossier für das neue Anwendungsgebiet des multiplen Myeloms nach mindestens 2 Vortherapien beim G-BA eingereicht. Das Nutzenbewertungsverfahren hat am 1. April 2024 begonnen.

Aufgrund der Vorlage kumulativer Voraussetzungen entsprechend dem Einstellungsbeschluss zum Verfahren „Neubewertung Orphan > 30 Mio: Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien“ vom 2. Mai 2024 hat der G-BA das am 1. März 2024 begonnene Verfahren mit dem am 1. April 2024 begonnenen Verfahren unter der zusammenfassenden Fragestellung des multiplen Myeloms nach mindestens zwei Vortherapien zusammengeführt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ)

bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Idecabtagen vicleucel (Abecma) gemäß Fachinformation

Abecma ist indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38- Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.09.2024):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD-38-Antikörper

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
[nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind]

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason [nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind]
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason
[nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben]
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
[nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben]
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin
[nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben]
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
[nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben]
- Daratumumab Monotherapie
[nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben]
- Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason [nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben]
- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison
[nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind und mindestens vier Vortherapien erhalten haben]

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. Im Anwendungsgebiet des rezidierten / refraktären Multiplen Myeloms sind folgende Wirkstoffe zugelassen:

Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Ciltacabtagen autoleucel, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Elranatamab, Idecabtagen vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Lenalidomid, Melphalan, Melphalanflufenamid, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Selinexor, Teclistamab, Talquetamab und Vincristin

Die Zulassungen sind teilweise an (spezifische) Kombinationspartner sowie an die Art der vorangegangenen Therapie gebunden.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Elranatamab – Beschluss vom 4. Juli 2024
Talquetamab – Beschluss von 7. März 2024
- Teclistamab – Beschluss vom 15. Februar 2024
- Ciltacabtagen autoleucel – Beschluss vom 17. August 2023
- Selinexor – Beschluss vom 16. März 2023
- Melphalanflufenamid – Beschluss vom 16. März 2023

- Idecabtagen vicleucel – Beschluss vom 16. Juni 2022
- Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021
- Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018, 3. Februar 2022 und 15. September 2022
- Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und vom 16. Dezember 2021
- Isatuximab – Beschlüsse vom 4. November 2021
- Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2022
- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
- Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und vom 5. Dezember 2019

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend in der Herleitung benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

In nationalen und internationalen Leitlinien wird grundsätzlich auf eine patientenindividuelle Therapie verwiesen, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie die Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen. Insbesondere unter den stark vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien ist zudem auch der Allgemeinzustand für die Auswahl der patientenindividuell am besten geeigneten Therapieoption relevant.

Ein Kriterium der patientenindividuellen Therapie stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie dar. Bei einer Progression der Erkrankung unter der jeweiligen vorherigen Therapie bzw. einer Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen vorherigen Therapie von weniger als 12 Monaten kommt diese gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im weiteren Behandlungsverlauf nicht erneut in Betracht. Entsprechend kann für rezidierte Patientinnen und Patienten, bei denen mit einer bestimmten vorherigen Therapie ein Ansprechen in Form einer kompletten Remission (CR), eines sehr guten partiellen Ansprechens (VGPR) und eines partiellen Ansprechens (PR) von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Therapie erzielt werden konnte, diese Therapie unter Verwendung der konkreten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen im weiteren Behandlungsverlauf erneut eine geeignete Behandlungsoption darstellen.

Die Therapieempfehlungen der S3-Leitlinie differenzieren zwischen der Therapiesituation des ersten und dritten Rezidivs und ab dem vierten Rezidiv. Dies wird mit dem heterogenen Patientenkollektiv in den fortgeschrittenen Therapielinien begründet, für welche die in den früheren Therapielinien eingesetzten Substanzen zunehmend nicht mehr in Betracht kommen und damit einhergehend eine verschlechterte Prognose vorliegt.

Zu Patientinnen und Patienten mit zwei bis drei Vortherapien

Bezüglich der rezidierten / refraktären Erkrankungssituation nach zwei bis drei Vortherapien geht aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten eine Triplett-Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll. Weiter wird in der Leitlinie zur Therapie des 1. bis 3. Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden können. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass zwar Triplett-Therapien im Vergleich zu Dublett-Therapien einen therapeutischen Nutzen aufweisen, dem jedoch eine erhöhte Therapietoxizität gegenübersteht, so dass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind.

Zu zugelassenen Triplett-Therapien in der patientenindividuellen Therapie

Den Ausführungen in der S3-Leitlinie entsprechend kommen alle zugelassenen Triplett-Therapien mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid in Betracht. Demnach werden die Triplett-Therapien Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason, Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason, Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sowie Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason in die patientenindividuelle Therapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgenommen.

Die Therapieoptionen „Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd) (nur für Personen, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)“ und „Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (IRd) (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind)“ sind auf Patientinnen und Patienten mit einer konkreten Refraktärität auf die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eingeschränkt.

Die Eignung der Patientinnen und Patienten für den Einsatz von PVd und IRd im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ist basierend auf der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien entsprechend der angegebenen Einschränkungen darzulegen.

Dublett-Therapie in der patientenindividuellen Therapie

Neben den Triplett-Therapien wird auch die Zweifachkombination aus Carfilzomib und Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Therapie bestimmt. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018 in der Nutzenbewertung für Erwachsene nach mindestens einer Vortherapie ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt.

Zu Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Vortherapien

Für Patientinnen und Patienten nach mindestens vier Vortherapien kommen laut S3-Leitlinie sämtliche für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach drei Vortherapien geeignete Therapieoptionen in Betracht.

Für Patientinnen und Patienten nach mindestens vier Vortherapien wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass diese Patientengruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt wird. Eine Best-Supportive-Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Zu zugelassenen Triplet-Therapien in der patientenindividuellen Therapie

Auch für Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Vortherapien sollte entsprechend der S3-Leitlinie zunächst geprüft werden, ob eine Triplet-Therapie nach Stand der Vortherapien sinnvoll und möglich ist. Es kommen damit alle zugelassenen Triplet-Therapien, die bereits unter den zugelassenen Triplet-Therapien für Patientinnen und Patienten mit zwei bis drei Vortherapien im Rahmen der patientenindividuellen Therapie benannt wurden, auch für die Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Vortherapien infrage (siehe oben).

Weitere zugelassene Therapieoptionen in der patientenindividuellen Therapie

Darüber hinaus wird von der S3-Leitlinie für Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Vortherapien auch auf Dublett-Therapien, klassische Zytostatika, bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien verwiesen.

Neben den Triplet-Therapien wird auch die Zweifachkombination aus Carfilzomib und Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Therapie bestimmt.

Für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-Therapie nicht geeignet sind, kommen auch die Zweifachkombinationen Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin und Bortezomib in Kombination mit Dexamethason in Betracht. Darüber hinaus ist entsprechend der Zulassung die Zweifachkombination Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason nur für mindestens doppelt-refraktäre Personen angezeigt, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind, stellen darüber hinaus auch Daratumumab, Cyclophosphamid sowie Melphalan, jeweils als Monotherapie, sowie Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason und Melphalan in Kombination mit Prednison oder Prednisolon geeignete Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar.

Die Nicht-Eignung für eine Triplet- bzw. Dublett-Therapie sollte anhand von Refraktäritäten und Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet werden.

Zu den zugelassenen Wirkstoffen, die nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Therapie bestimmt wurden:

Zu zugelassenen Wirkstoffen, die bei der vorliegenden Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Therapie bestimmt worden sind:

Die CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel sind für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach mindestens drei Vortherapien zugelassen. Sowohl für Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 16. Juni 2022) als auch für Ciltacabtagen autoleucel (Beschluss vom 17. August 2023) wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgesellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dabei konnten die vorgelegten indirekten Vergleiche für beide Therapieoptionen nicht herangezogen werden und die Bewertung basierte jeweils auf einarmigen Daten.

Der Wirkstoff Selinexor ist für die Therapiesituation nach mindestens einer Vortherapie in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zugelassen. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Melphalanflufenamid ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei Vortherapien. Für Melphalanflufenamid hat der G-BA mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Teclistamab ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei vorherigen Therapien. Mit Beschluss vom 15. Februar 2024 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Teclistamab nicht belegt ist, da keine Daten vorliegen, die die Bewertung eines Zusatznutzens ermöglichen.

Talquetamab ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen nach mindestens drei Vortherapien. Im Rahmen einer Nutzenbewertung für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wurde mit Beschluss des G-BA vom 7. März 2024 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Talquetamab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Der Wirkstoff Elranatamab ist für die Therapiesituation nach mindestens drei Vortherapien zugelassen. Für diese Monotherapie wurde mit Beschluss vom 4. Juli 2024 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Für die Wirkstoffkombination Selinexor in Kombination mit Dexamethason wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Eine Monotherapie mit Bortezomib wird aufgrund der bezüglich des Gesamtüberlebens nachgewiesenen Unterlegenheit in relevanten Leitlinien nicht mehr als Therapieoption empfohlen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Der Einsatz von älteren Chemotherapeutika, wie z.B. Doxorubicin-Monotherapie hat laut S3 Leitlinie eine nachgeordnete Bedeutung und wird daher nicht als zVT erachtet.

Insgesamt wird somit für Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben, unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und eine Vorbehandlung mit einem Immunmodulator, einem Proteasom-Inhibitor und einem Anti-CD-38-Antikörper erhalten haben, als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der obenstehend genannten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen und unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zur 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 hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel wie folgt bewertet:

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD-38-Antikörper

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Zur Studie KarMMa-3

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten und kontrollierten Studie KarMMa-3 vor.

In der Studie KarMMa-3 wurde Idecabtagen vicleucel mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (DPd), Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (DVd), Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (IRd), Carfilzomib + Dexamethason (Kd), Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (Epd) unter Berücksichtigung des letzten Therapieregimes verglichen.

In die Studie wurden Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zwei bis vier vorausgegangene Therapien einschließlich Daratumumab, eines Immunmodulators und eines Proteasominhibitors erhalten und unter der letzten Therapie oder 60 Tage nach Beenden einer Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, eingeschlossen. Zum Studieneintritt mussten die Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen.

In die Studie wurden insgesamt 386 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Idecabtagen vicleucel (n = 254) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (n = 132) randomisiert. Insgesamt hatten 261 (68 %) Patientinnen und Patienten 2 bis 3 sowie 125 (32 %) Patientinnen und Patienten 4 vorangegangene Therapien.

Die Behandlung mit Idecabtagen vicleucel und mit den jeweiligen Wirkstoffkombinationen im Kontrollarm erfolgte jeweils weitestgehend gemäß den entsprechenden Fachinformationen.

Patientinnen und Patienten des Kontrollarms konnten ab Amendment 2 des Studienprotokolls vom 17.12.2019 nach einer Krankheitsprogression und bei Eignung auf Anfrage der Prüferärztin

oder des Prüfarztes auf eine Therapie mit Idecabtagen vicleucel wechseln und konnten bis zur Infusion eine Brückentherapie zur Stabilisierung ihrer Erkrankung erhalten.

In der Studie gab es insgesamt viele Studienabbrüche. Zudem gibt es bezüglich Studienabbrüche differenzielle Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen mit deutlich mehr Studienabbrüchen in der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die häufigsten Gründe für Studienabbrüche waren Tod und Rückzug der Einverständniserklärung.

Primärer Endpunkt der Studie KarMMa-3 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Die noch laufende Studie wurde in Studienzentren in Europa, Nordamerika und Japan durchgeführt und im April 2019 begonnen. Zum Zeitpunkt des Studienendes liegen keine Informationen vor.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des aktuellsten Datenschnitts vom 28. April 2023 herangezogen.

Limitationen der Studie:

Die Patientinnen und Patienten in der KarMMa-3-Studie weisen größtenteils ein Alter von unter 75 Jahren auf (ca. 95 %). Demgegenüber liegt das mediane Erkrankungsalter für das Multiples Myelom in der Versorgung für Männer bei 72 Jahren und für Frauen bei 74 Jahren).

Zudem befinden sich die Patientinnen und Patienten in der Studie in einem guten Allgemeinzustand (ECOG-PS \leq 1).

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie KarMMa-3

Die in der KarMMa-3-Studie angebotenen 5 Therapieoptionen (Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (DPd), Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (DVd), Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (IRd), Carfilzomib + Dexamethason (Kd), Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (Epd)) sind von der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst und stellen relevante Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Daher wird davon ausgegangen, dass für den Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Studie KarMMa-3 eine hinreichende patientenindividuelle Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte. Es verbleiben aber Unsicherheiten, da auf Basis der Ergebnisse der KarMMa-3-Studie Aussagen zum Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel nur für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet getroffen werden können, für die eine Therapie mit DPd, DVd, IRd, Kd oder Epd jeweils die patientenindividuell optimale Therapie darstellt. Da nur Patientinnen und Patienten mit 2, 3 und 4 Vortherapien in die Studie eingeschlossen wurden, ermöglichen die vorliegenden Daten zudem nur Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit 2, 3 oder 4 Vortherapien.

Aus den Angaben zu Patientencharakteristika, die der pharmazeutische Unternehmer zum Stellungnahmeverfahren nachgereicht hat, geht hervor, dass beide Teilpopulationen (Patientinnen und Patienten mit 2 und 3 Vortherapien vs. Patientinnen und Patienten mit 4 Vortherapien) sich zu Studienbeginn insbesondere in Bezug auf die Zeit seit der Erstdiagnose und den Refraktäritätsstatus unterscheiden.

Der G-BA schätzt diese Unterschiede als nicht ausreichend ein, um eine nach den entsprechenden Teilpopulationen differenzierte Auswertung der Daten vornehmen zu müssen und zieht daher die Gesamtpopulation (Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien) für die Nutzenbewertung heran.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie KarMMa-3 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das Progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie KarMMa-3 dar.

Das PFS ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten Krankheitsfortschritts oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung des PFS erfolgte anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien, basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren.

Es zeigt sich ein statistisch signifikant verlängertes PFS zugunsten von Idecabtagen vicleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse sind Ergebnisse zu Morbidität und Lebensqualität im vorliegenden Fall potenziell von Relevanz, da eine mittels laborparametrischen, bildgebenden und hämatologischen Verfahren bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert sein kann.

Um etwaige Auswirkungen auf die Morbidität sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität beurteilen zu können, sind belastbare Analysen von Morbiditäts- und Lebensqualitätsdaten erforderlich.

Die vorgelegten Auswertungen zu Morbiditäts- und Lebensqualitätsdaten sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet (siehe Begründung unter den Endpunkten der Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität). Somit kann nicht beurteilt werden, ob das verlängerte PFS unter Idecabtagen vicleucel in der Studie KarMMa-3 mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.

Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Idecabtagen vicleucel statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – eine mittels laborparametrischen, bildgebenden und hämatologischen Verfahren bestimmte

Krankheitsprogression nach den IMWG-Kriterien – mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.

In der vorliegenden Bewertung werden die Ergebnisse zum Endpunkt PFS nicht herangezogen. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt daher von den unterschiedlichen Auffassungen innerhalb des G-BA hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unberührt.

Symptomatik

Die Krankheitssymptomatik wurde in der KarMMa-3-Studie anhand der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC-QLQ-MY20 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung sämtliche gemäß PRO-SAP geplanten Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur ersten / bestätigten/ dauerhaften Verbesserung / Verschlechterung) vor. Außerdem legt er Sensitivitätsanalysen zu den Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung), in denen für den Interventionsarm eine frühere Erhebung vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion berücksichtigt wird, vor.

Zu den patientenberichteten Endpunkten wurde die erste Erhebung nach der Randomisierung am Tag der Infusion von Idecabtagen vicleucel im Interventionsarm und am Tag der 1. Gabe der Vergleichstherapie im Kontrollarm berücksichtigt. Die Zeit von der Randomisierung bis zu dieser Erhebung betrug in diesen Auswertungen im Interventionsarm im Median 54 Tage und im Kontrollarm im Median 5 Tage. In den Auswertungen, in denen zusätzlich eine frühere Erhebung zum Zeitpunkt der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion berücksichtigt wird, betrug die Zeit von der Randomisierung bis zur Chemotherapie zur Lymphozytendepletion im Interventionsarm im Median 49 Tage. Damit wird durch die Sensitivitätsanalysen der im Interventionsarm unbeobachtete Zeitraum nur unwesentlich um ca. 5 Tage verkürzt. Dieses Design führt zudem dazu, dass die patientenberichteten Endpunkte im Kontrollarm nach Randomisierung bereits zweimal erhoben wurden, bevor im Interventionsarm die Erhebung zum Zeitpunkt Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erfolgte. Somit konnte eine Veränderung in der Symptomatik bei Patientinnen und Patienten im Kontrollarm deutlich früher erfasst werden, während im Interventionsarm ein Ereignis durch die verzögerten Erhebungszeiträume erst deutlich später eintreten konnte. Zudem handelt es sich bei dem in der Interventionsgruppe unbeobachteten Zeitraum von der Randomisierung bis zur Chemotherapie zur Lymphozytendepletion um einen Zeitraum, in dem die entsprechenden Patientinnen und Patienten hohen Belastungen ausgesetzt sind. So erhielten in der Studie KarMMa-3 mehr als 80 % der Patientinnen und Patienten in diesem Zeitraum eine Brückentherapie gegen das Multiple Myelom. Insgesamt sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur ersten / bestätigten / dauerhaften Verschlechterung / Verbesserung) sowie die benannten Sensitivitätsanalysen daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat über die Ereigniszeitanalysen hinaus im Stellungnahmeverfahren zum einen Ergebnisse aus longitudinalen Analysen mittels Constrained-Longitudinal-Data-Analysis (cLDA) über den gesamten Studienverlauf, und zum anderen cLDA-Sensitivitätsanalysen bis Monat 6 und somit Analysen mit gleichen Beobachtungsdauern in den Behandlungsgruppen vorgelegt.

Die cLDA Auswertungen können, unabhängig von den strukturellen Problemen der Erhebung (wichtige Therapieabschnitte vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion werden im Interventionsarm nicht erfasst), schon deshalb nicht herangezogen werden, weil die Differenz in den Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen zu Monat 6 größer 25 % war.

Insgesamt können die Ergebnisse zur Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30; EORTC-QLQ-MY20) aus den genannten Gründen insgesamt nicht sinnvoll interpretiert und somit für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde anhand der VAS des Fragebogens EQ-5D erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zu Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur ersten / bestätigten/ dauerhaften Verbesserung / Verschlechterung) sowie Sensitivitätsanalysen zu den Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung), in denen er im Interventionsarm die Erhebung vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion mitberücksichtigt, vor. Der pharmazeutische Unternehmer hat über die Ereigniszeitanalysen hinaus im Stellungnahmeverfahren Ergebnisse aus longitudinalen Analysen mittels Constrained-Longitudinal-Data-Analysis (cLDA) über den gesamten Studienverlauf eingereicht. Außerdem legt er cLDA-Sensitivitätsanalysen bis Monat 6 und somit Analysen mit gleichen Beobachtungsdauern in den Behandlungsgruppen vor.

Entsprechend der obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik können auch die Ergebnisse zum Gesundheitszustand somit nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC-QLQ-MY20 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zu Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur ersten / bestätigten/ dauerhaften Verbesserung / Verschlechterung) sowie Sensitivitätsanalysen zu den Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung), in denen er im Interventionsarm die Erhebung vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion mitberücksichtigt, vor. Der pharmazeutische Unternehmer hat über die Ereigniszeitanalysen hinaus im Stellungnahmeverfahren Ergebnisse aus longitudinalen Analysen mittels Constrained-Longitudinal-Data-Analysis (cLDA) über den gesamten Studienverlauf eingereicht. Außerdem legt er cLDA-Sensitivitätsanalysen bis Monat 6 und somit Analysen mit gleichen Beobachtungsdauern in den Behandlungsgruppen vor.

Entsprechend der obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik können die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität somit nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Nebenwirkungen

In der Studie wurden im Zeitraum bis 6 Monate nach der Randomisierung in beiden Studienarmen systematisch alle Ereignisse in den Endpunkten zu Nebenwirkungen erhoben. Diese Auswertungen werden für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere UEs herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse (UE), gesamt

In der KarMMa-3-Studie trat im Interventionsarm bei 100 % der Patientinnen und Patienten, ein unerwünschtes Ereignis auf; im Vergleichsarm waren es 99 % der Patientinnen und Patienten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich in der KarMMa-3-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Idecabtagen vicleucel.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine geeigneten Auswertungen vor. Der pharmazeutische Unternehmer stellt die in der Studie KarMMa-3 erfassten Abbrüche aufgrund von UE im Dossier lediglich deskriptiv dar und begründet dies mit der einmaligen Gabe von Idecabtagen vicleucel, wodurch kein Abbruch wegen UEs nach einer Infusion mit Idecabtagen vicleucel möglich ist.

Aus den deskriptiven Darstellungen geht hervor, dass in beiden Behandlungsgruppen nur wenige Abbrüche wegen UEs aufgetreten sind.

Die fehlenden Auswertungen haben aufgrund der vorliegenden Datenkonstellation mit nur wenigen Therapieabbrüchen aufgrund von UEs keine Konsequenz für die Bewertung.

Spezifische UEs

Für die Darstellung der spezifischen UEs werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Analysen herangezogen. Diese weisen die Unsicherheit auf, dass nach Monat 6 potenziell selektiv erhobene Ereignisse in die Auswertung eingehen.

Für die spezifischen UEs schwere neurologische Toxizität, schwere Infektionen und sekundäre Malignome zeigt sich im Detail jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Idecabtagen vicleucel zur Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und mit einem Immunmodulator, einem Proteasom-inhibitor und einem Anti-CD-38-Antikörper vorbehandelt wurden, liegen aus der Studie KarMMa-3 Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber einer patientenindividuellen Therapie vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die vorgelegten Auswertungen zur Krankheitssymptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20) und zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ 5D-VAS) sind nicht sinnvoll interpretierbar und können daher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Dem liegt insbesondere das Design der Erhebung zugrunde, durch das im Interventionsarm der Studie im Zeitraum nach der Randomisierung, in dem die Patientinnen und Patienten mit intensiven Brückentherapien behandelt wurden, keine Erhebung erfolgt war.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionskalen) und EORTC QLQ-MY-20 (Funktionskalen), liegen aus denselben Gründen keine sinnvoll interpretierbaren und damit keine für die Nutzenbewertung heranziehbaren Daten vor.

Zu den Nebenwirkungen liegt ein statistisch signifikanter Nachteil für Idecabtagen vicleucel im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie hinsichtlich des Endpunkts schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen weder Vor- noch Nachteile. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegt ein Nachteil für Idecabtagen vicleucel im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie vor.

In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Idecabtagen vicleucel zur Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und mit einem Immunmodulator, einem Proteasominhibitor und einem Anti-CD-38-Antikörper vorbehandelt wurden, ein Zusatznutzen gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die gemeinsame Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes sowie um die erneute Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel aufgrund der Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze. Idecabtagen vicleucel wurde als Orphan Drug zugelassen.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet

„Abecma ist indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-inhibitors und eines Anti-CD38- Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Idecabtagen vicleucel zur Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben, liegen aus der Studie KarMMa-3 Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber einer patientenindividuellen Therapie vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die vorgelegten Auswertungen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nicht sinnvoll interpretierbar. Dem liegt insbesondere das Design der Erhebung zugrunde, durch das im Interventionsarm der Studie im Zeitraum nach der Randomisierung, in dem die Patientinnen und Patienten mit intensiven Brückentherapien behandelt wurden, keine Erhebung erfolgt war.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegt ein Nachteil für Idecabtagen vicleucel im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie vor.

In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Idecabtagen vicleucel zur Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und mit einem Immunmodulator, einem Proteasom-inhibitor und einem Anti-CD-38-Antikörper vorbehandelt wurden, ein Zusatznutzen gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nicht belegt ist.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde.

Der pharmazeutische Unternehmer hat anhand von fünf Herleitungsschritten die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnet.

Im Vergleich zu früheren Verfahren im ähnlichen Anwendungsgebiet (Beschluss zu Pomalidomid (D-193) sowie die Beschlüsse zu Isatuximab (D-675) und Elotuzumab (D-708)) sind im vorliegenden Verfahren die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen nahezu verdoppelt. Dies ist im Wesentlichen bedingt durch die geringere Einschränkung des Anwendungsgebiets hinsichtlich der Vortherapien, die Verwendung aktuellerer Prävalenzdaten, die Erweiterung der Therapieoptionen und die Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die vor mehr als 5 Jahren erkrankt sind, im aktuellen Verfahren im Vergleich zu den älteren Verfahren.

Die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sind aufgrund folgender Aspekte mit Unsicherheiten behaftet:

- Hinsichtlich des Ausschlusses der Fälle mit ICD-10 C90.1, C90.2 und C90.3 führt die Übertragung der von neuerkrankten Patientinnen und Patienten gewonnenen Anteile (Inzidenzdaten) auf die in den Vorjahren erkrankten Patientinnen und Patienten (Prävalenzdaten) zur Unsicherheit bei der Einteilung der Zielpopulation.
- Hinsichtlich des Ausschlusses der Betroffenen mit einem schwelenden multiplen Myelom (SMM) handelt es sich bei den entsprechenden Anteilswerten um Inzidenzangaben. Durch die Übertragung dieser auf eine prävalente Population resultieren Unsicherheiten.
- Es bestehen Unsicherheiten hinsichtlich des vom pharmazeutischen Unternehmers aus der Versorgungsforschungsanalyse ermittelten Anteilswertes (19 %) zu den Patientinnen und Patienten, die mindestens 2 Vortherapien einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers erhalten haben.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Abecma (Wirkstoff: Idecabtagen vicleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Mai 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/abecma-epar-product-information_de.pdf

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

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

Idecabtagen vicleucel muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden. Für die Infusion von Idecabtagen vicleucel beim Multiplen Myelom mit der Diagnose C90.00 und C90.01 finden die Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien Anwendung (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie, Anlage 1).

Es liegen begrenzte Erfahrungen zu einer erneuten Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer zweiten Dosis Abecma vor. Das Ansprechen auf eine erneute Behandlung mit Abecma war unregelmäßig und von kürzerer Dauer im Vergleich zur ersten Behandlung. Bei erneut behandelten Patientinnen und Patienten wurden darüber hinaus tödliche Verläufe beobachtet.

Zu den derzeit zugelassenen CD19- oder BCMA-gerichteten CAR-T-Zelltherapien liegt ein Rote-Hand-Brief vor, welcher über das Auftreten sekundärer Malignome mit T-Zell-Ursprung, einschließlich chimärer Antigenrezeptor (CAR)-positiver Malignome, berichtet. Patientinnen und Patienten, die mit CAR-T-Zellprodukten behandelt wurden, sollten daher lebenslang auf das Auftreten sekundärer Malignome überwacht werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2024).

Idecabtagen vicleucel

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

Idecabtagen vicleucel ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechende qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Bei Idecabtagen vicleucel handelt es sich um autologe T-Zellen, die genetisch modifiziert wurden, um einen gegen BCMA gerichteten chimären Antigenrezeptor zu exprimieren. Entsprechend kann die Konzentration der CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zwischen den einzelnen patientenspezifischen Chargen variieren. Ein oder mehrere Infusionsbeutel enthalten insgesamt 260×10^6 bis 500×10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Idecabtagen vicleucel wird entsprechend der Angaben in der Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Für Bortezomib Monotherapie und in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin wird eine Therapiedauer von 8 Zyklen angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

Die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason über mehr als 24 Zyklen sollte auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung basieren, da über 24 Zyklen hinausgehende Daten zur Verträglichkeit und Toxizität nur in begrenztem Umfang vorliegen.

Eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sollte auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen, da die Daten zur Verträglichkeit und Toxizität von Carfilzomib über mehr als 18 Zyklen hinaus limitiert sind.

Bei der Kombination von Melphalan mit Prednison bzw. Prednisolon folgen Behandlungsschemata und Dosierungen den zugrundeliegenden Fachinformationen von Melphalan, Prednison bzw. Prednisolon.

Für die als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte Kombination Cyclophosphamid + Dexamethason konnte keine Studie identifiziert werden, die eine Darstellung der Kosten ermöglicht. Daher können die Kosten nicht beziffert werden.

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD-38-Antikörper

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|---|------------------|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| <i>Idecabtagen vicleucel</i> | | | | |
| Idecabtagen vicleucel | Einmalgabe | 1 | 1 | 1 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von | | | | |

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--|---|--|--|---|
| <i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)</i> | | | | |
| Bortezomib | <u>Tag 1, 4, 8, 11:</u> 21-Tage-Zyklus | 8 | 4 | 32 |
| Doxorubicin (pegyliert, liposomal) | <u>Tag 4:</u> 21-Tage-Zyklus | 8 | 1 | 8 |
| <i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)</i> | | | | |
| Bortezomib | <u>Tag 1, 4, 8, 11:</u> 21-Tage-Zyklus | 4 – 8 | 4 | 16 – 32 |
| Dexamethason | <u>Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12:</u> 21-Tage-Zyklus | 4 - 8 | 8 | 32 – 64 |
| <i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i> | | | | |
| Carfilzomib | <u>1. -12. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 <u>ab 13. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 15, 16 28-Tage-Zyklus | 13,0 | <u>1. - 12. Zyklus:</u> 6 <u>ab 13. Zyklus:</u> 4 | 76,0 |
| Lenalidomid | <u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus | 13,0 | 21 | 273,0 |
| Dexamethason | <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus | 13,0 | 4 | 52,0 |
| <i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i> | | | | |
| Carfilzomib | <u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16:</u> 28-Tage-Zyklus | 13,0 | 6 | 78,0 |
| Dexamethason | <u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23:</u> 28-Tage-Zyklus | 13,0 | 8 | 104,0 |
| <i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i> | | | | |
| Daratumumab | <u>Woche 1 – 8:</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 9 - 24</u> 1 x alle 14 Tage | 23,0 | 1 | 23,0 |

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--|--|--|--|---|
| | <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage | | | |
| Lenalidomid | <u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus | 13,0 | 21 | 273,0 |
| Dexamethason | <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus | 13,0 | <u>Zyklus 1 – 2:</u> 0 <u>Zyklus 3 – 6:</u> 2 <u>ab Zyklus 7:</u> 3 | 29,0 ^{Fehler!} Textmarke nicht definiert. |
| <i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i> | | | | |
| Daratumumab | <u>Woche 1 – 8:</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 9 - 24</u> 1 x alle 14 Tage <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage | 23,0 | 1 | 23,0 |
| Pomalidomid | <u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus | 13,0 | 21 | 273,0 |
| Dexamethason | <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus | 13,0 | <u>Zyklus 1 – 2:</u> 0 <u>Zyklus 3 – 6:</u> 2 <u>ab Zyklus 7:</u> 3 | 29,0 ^{Fehler!} Textmarke nicht definiert. |
| <i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i> | | | | |
| Daratumumab | <u>Woche 1 – 9:</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 10 – 24:</u> 1 x alle 21 Tage <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage | 21,0 | 1 | 21,0 |
| Bortezomib | <u>Tag 1, 4, 8 und 11:</u> 21-Tage-Zyklus | 8 | 4 | 32 |

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|---|---|--|---|--|
| Dexamethason | Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 der Bortezomib-Zyklen | 8 | <u>Zyklus 1 - 3:</u> 6 <u>Zyklus 4 - 8:</u> 7 | 53 ^{Fehler!} Textmarke nicht definiert. |
| <i>Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i> | | | | |
| Daratumumab | <u>Zyklus 1-2:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>Zyklus 3-6:</u> Tag 1, 15 <u>Ab Zyklus 7:</u> Tag 1 28-Tage-Zyklus | 13,0 | <u>Zyklus 1-2:</u> 4 <u>Zyklus: 3-6:</u> 2 <u>ab Zyklus 7:</u> 1 | 23,0 |
| Carfilzomib | <u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16</u> 28-Tage-Zyklus | 13,0 | 6 | 78,0 |
| Dexamethason | <u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22:</u> 28-Tage-Zyklus | 13,0 | <u>Zyklus 1-2:</u> 3 <u>Zyklus: 3-6:</u> 5 <u>ab Zyklus 7:</u> 6 | 68,0 ^{Fehler!} Textmarke nicht definiert. |
| <i>Daratumumab-Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i> | | | | |
| Daratumumab | <u>Woche 1 – 8:</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 9 – 24:</u> 1 x alle 14 Tage <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage | 23,0 | 1 | 23,0 |
| <i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i> | | | | |
| Elotuzumab | <u>1. - 2. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 3. Zyklus:</u> Tag 1, 15 28-Tage-Zyklus | 13,0 | <u>1. - 2. Zyklus</u> 4 <u>ab 3. Zyklus</u> 2 | 30,0 |
| Lenalidomid | <u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus | 13,0 | 21 | 273,0 |

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|---|--|--|--|---|
| Dexamethason | <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus | 13,0 | 4 | 52,0 |
| <i>Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</i> | | | | |
| Elotuzumab | <u>1. - 2. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 3. Zyklus:</u> Tag 1 28 - Tage Zyklus | 13,0 | <u>1. - 2. Zyklus:</u> 4 <u>ab 3. Zyklus:</u> 1 | 19,0 |
| Pomalidomid | <u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus | 13,0 | 21 | 273,0 |
| Dexamethason | <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus | 13,0 | 4 | 52,0 |
| <i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i> | | | | |
| Isatuximab | <u>1. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 2. Zyklus:</u> Tag 1, 15 28-Tage-Zyklus | 13,0 | <u>1. Zyklus:</u> 4 <u>ab 2. Zyklus:</u> 2 | 28,0 |
| Pomalidomid | <u>Tag 1 -21:</u> 28-Tage-Zyklus | 13,0 | 21 | 273,0 |
| Dexamethason | <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus | 13,0 | 4 | 52 |
| <i>Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i> | | | | |
| Isatuximab | <u>1. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 2. Zyklus:</u> Tag 1, 15 28-Tage-Zyklus | 13,0 | <u>1. Zyklus:</u> 4 <u>ab 2. Zyklus:</u> 2 | 28,0 |
| Carfilzomib | <u>Tag 1, 2, 8, 9, 15,</u> <u>16:</u> 28-Tage-Zyklus | 13,0 | 6 | 78,0 |
| Dexamethason p.o. / i.v. | <u>Tag 1, 2, 8, 9, 15,</u> <u>16, 22, 23:</u> 28-Tage-Zyklus | 13,0 | 8 | 104,0 ^{Fehler!} Textmarke nicht definiert. |

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|---|---|--|---|---|
| <i>Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)</i> | | | | |
| Ixazomib | Tag 1, 8, 15 eines 28-Tage-Zyklus | 13,0 | 3 | 39,0 |
| Lenalidomid | Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus | 13,0 | 21 | 273,0 |
| Dexamethason | Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage-Zyklus | 13,0 | 4 | 52,0 |
| <i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-therapie nicht geeignet sind)</i> | | | | |
| Lenalidomid | Tag 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus | 13,0 | 21 | 273,0 |
| Dexamethason | <u>1. - 4. Zyklus:</u> Tag 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20 <u>ab 5. Zyklus:</u> Tag 1 - 4 28-Tage-Zyklus | 13,0 | <u>1. - 4. Zyklus:</u> 12 <u>ab 5. Zyklus:</u> 4 | 84,0 |
| <i>Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i> | | | | |
| Panobinostat | <u>1. - 16. Zyklus:</u> Tag 1, 3, 5, 8, 10, 12 21-Tage-Zyklus | 8 – 16 | 6 | 48 – 96 |
| Bortezomib | <u>1. - 8. Zyklus:</u> Tag 1, 4, 8, 11 <u>9. - 16. Zyklus:</u> Tag 1, 8 21-Tage-Zyklus | 8 – 16 | <u>1. – 8. Zyklus:</u> 4 <u>9. - 16. Zyklus:</u> 2 | 32 – 48 |
| Dexamethason | <u>1. - 8. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 <u>9. - 16. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 8, 9 21-Tage-Zyklus | 8 – 16 | <u>1. – 8. Zyklus:</u> 8 <u>9. - 16. Zyklus:</u> 4 | 64 – 96 |

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--|--|--|--|---|
| <i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)</i> | | | | |
| Pomalidomid | Tag 1 – 14: 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 14 | 243,6 |
| Bortezomib | <u>1. - 8. Zyklus:</u> Tag 1, 4, 8, 11 <u>ab 9. Zyklus:</u> Tag 1, 8 21-Tage-Zyklus | 17,4 | <u>1. - 8. Zyklus:</u> 4 <u>ab 9. Zyklus:</u> 2 | 50,8 |
| Dexamethason | <u>1. - 8. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 <u>ab 9. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 8, 9 21-Tage-Zyklus | 17,4 | <u>1. - 8. Zyklus:</u> 8 <u>ab 9. Zyklus:</u> 4 | 101,6 |
| <i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-Therapie nicht geeignet sind)</i> | | | | |
| Pomalidomid | Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus | 13,0 | 21 | 273,0 |
| Dexamethason | Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage- Zyklus | 13,0 | 4 | 52,0 |
| <i>Cyclophosphamid Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i> | | | | |
| Cyclophosphamid | Kontinuierlich, 1 x täglich bzw. Kontinuierlich, 1 x alle 21-28 Tage bzw. Kontinuierlich, alle 2-5 Tage | 13,0 – 365,0 | 1 | 13,0 – 365,0 |
| <i>Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i> | | | | |
| Keine Angabe möglich | | | | |

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|---|-------------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| <i>Melphalan Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i> | | | | |
| Melphalan | kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage | 13,0 | 1 | 13,0 |
| <i>Melphalan in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i> | | | | |
| Melphalan | Tag 1 eines 28 – 42-Tage-Zyklus | 8,7 – 13,0 | 1 | 8,7 – 13,0 |
| Prednisolon | Tag 1 – 4 eines 28 – 42-Tage-Zyklus | 8,7 – 13,0 | 4 | 34,8 – 52,0 |
| Melphalan | Tag 1 eines 28 – 42-Tage-Zyklus | 8,7 – 13,0 | 1 | 8,7 – 13,0 |
| Prednison | Tag 1 – 4 eines 28 – 42-Tage-Zyklus | 8,7 – 13,0 | 4 | 34,8 – 52,0 |

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)².

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Für das zu bewertende Arzneimittel Idecabtagen vicleucel wird der Verbrauch an Infusionsbeuteln entsprechend den Angaben der Fachinformation dargestellt. Diese werden der Patientin bzw. dem Patienten in Abhängigkeit der Zellzahl pro Infusionsbeutel im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Die Jahrestherapiekosten von Idecabtagen vicleucel sind unabhängig von der konkreten Anzahl der verbrauchten Infusionsbeutel.

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD-38-Antikörper

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|--|--|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| <i>Idecabtagen vicleucel</i> | | | | | |
| Idecabtagen vicleucel | 260 x 10 ⁶ - 500 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen | 260 x 10 ⁶ - 500 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen | 1 oder mehrere Infusionsbeutel | 1 | 1 oder mehrere Infusionsbeutel |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von | | | | | |
| <i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)</i> | | | | | |
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | 2,5 mg | 1 x 2,5 mg | 32 | 32 x 2,5 mg |
| Doxorubicin (pegyliert, liposomal) | 30 mg/m ² | 57,3 mg | 1 x 20 mg 1 x 50 mg | 8 | 8 x 20 mg 8 x 50 mg |
| <i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)</i> | | | | | |
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | 2,5 mg | 1 x 2,5 mg | 16 – 32 | 16 - 32 x 2,5 mg |
| Dexamethason | 20 mg | 20 mg | 1 x 20 mg | 32 – 64 | 32 – 64 x 20 mg |
| <i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i> | | | | | |
| Carfilzomib | <u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² | 1. Zyklus Tag 1, 2 38,2 mg | <u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg | 76,0 | 2 x 10 mg + 2 x 30 mg + 74 x 60 mg |
| | <u>danach</u> 27 mg/m ² | <u>danach</u> 51,57 mg | <u>danach</u> 1 x 60 mg | | |
| Lenalidomid | 25 mg | 25 mg | 1 x 25 mg | 273,0 | 273 x 25 mg |
| Dexamethason | 40 mg | 40 mg | 1 x 40 mg | 52,0 | 52 x 40 mg |
| <i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i> | | | | | |
| Carfilzomib | <u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> | <u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 38,2 mg | <u>1. Zyklus Tag</u> | 78,0 | 154 x 10 mg + 78 x 30 mg + |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|--|---|---|--|--|
| | 20 mg/m ² <u>danach</u> 56 mg/m ² | <u>danach</u> 107 mg | <u>1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg | | 76 x 60 mg |
| Dexamethason | 20 mg | 20 mg | 1 x 20 mg | 104,0 | 104 x 20 mg |
| <i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i> | | | | | |
| Daratumumab | 1 800 mg | 1 800 mg | 1 x 1 800 mg | 23,0 | 23 x 1 800 mg |
| Lenalidomid | 25 mg | 25 mg | 1 x 25 mg | 273,0 | 273 x 25 mg |
| Dexamethason | 40 mg | 40 mg | 1 x 40 mg | 29,0 | 29 x 40 mg |
| <i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i> | | | | | |
| Daratumumab | 1 800 mg | 1 800 mg | 1 x 1 800 mg | 23,0 | 23 x 1 800 mg |
| Pomalidomid | 4 mg | 4 mg | 1 x 4 mg | 273,0 | 273 x 4 mg |
| Dexamethason | 40 mg | 40 mg | 1 x 40 mg | 29,0 | 29 x 40 mg |
| <i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i> | | | | | |
| Daratumumab | 1 800 mg | 1 800 mg | 1 x 1 800 mg | 21,0 | 21 x 1 800 mg |
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | 2,5 mg | 1 x 2,5 mg | 32,0 | 32 x 2,5 mg |
| Dexamethason | 20 mg | 20 mg | 1 x 20 mg | 53,0 | 53 x 20 mg |
| <i>Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i> | | | | | |
| Daratumumab | 1 800 mg | 1 800 mg | 1 x 1 800 mg | 23,0 | 23 x 1 800 mg |
| Carfilzomib | <u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² <u>danach</u> 56 mg/m ² | <u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 38,2 mg <u>danach</u> 107 mg | <u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg | 78,0 | 154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|--|--|--|--|--|
| Dexamethason | <u>Tag 1,2, 8, 9, 15, 16</u> 20 mg <u>Tag 22</u> 40 mg | <u>Tag 1,2, 8, 9, 15, 16</u> 20 mg <u>Tag 22</u> 40 mg | <u>Tag 1,2, 8, 9, 15, 16</u> 1 x 20 mg <u>Tag 22</u> 1 x 40 mg | 68,0 | 57 x 20 mg + 11 x 40 mg |
| <i>Daratumumab Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i> | | | | | |
| Daratumumab | 1 800 mg | 1 800 mg | 1 x 1 800 mg | 23,0 | 23 x 1 800 mg |
| <i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i> | | | | | |
| Elotuzumab | 10 mg/kg | 777 mg | 2 x 400 mg | 30,0 | 60 x 400 mg |
| Lenalidomid | 25 mg | 25 mg | 1 x 25 mg | 273,0 | 273 x 25 mg |
| Dexamethason | <u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15:</u> 28 mg <u>Tag 8, 22:</u> 40 mg | <u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15:</u> 28 mg <u>Tag 8, 22:</u> 40 mg | 1 x 8 mg + 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg | 52,0 | 30 x 8 mg + 30 x 20 mg + 22 x 40 mg |
| <i>Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</i> | | | | | |
| Elotuzumab | <u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 10 mg/kg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1:</u> 20 mg/kg | <u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 777 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1:</u> 1 554 mg | <u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 2 x 400 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1:</u> 4 x 400 mg | 19,0 | 60 x 400 mg |
| Pomalidomid | 4 mg | 4 mg | 1 x 4 mg | 273,0 | 273 x 4 mg |
| Dexamethason | <u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> | <u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> | 1 x 8 mg + 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg | 52,0 | 19 x 8 mg + 19 x 20 mg + 33 x 40 mg |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|--|---|---|--|--|
| | <u>Tag 1:</u> 28 mg <u>Tag 8, 15, 22:</u> 40 mg | <u>Tag 1</u> 28 mg <u>Tag 8, 15, 22:</u> 40 mg | | | |
| <i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i> | | | | | |
| Isatuximab | 10 mg/ kg | 777 mg | 1 x 500 mg + 3 x 100 mg | 28,0 | 28 x 500 mg + 84 x 100 mg |
| Pomalidomid | 4 mg | 4 mg | 1 x 4 mg | 273,0 | 273 x 4 mg |
| Dexamethason | 40 mg | 40 mg | 1 x 40 mg | 52,0 | 52,0 x 40 mg |
| <i>Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i> | | | | | |
| Isatuximab | 10 mg/ kg | 777 mg | 1 x 500 mg + 3 x 100 mg | 28,0 | 28 x 500 mg + 84 x 100 mg |
| Carfilzomib | <u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² <u>danach</u> 56 mg/m ² | <u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 38,2 mg <u>danach</u> 107 mg | <u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg | 78,0 | 154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg |
| Dexamethason p.o. | 20 mg | 20 mg | 1 x 20 mg | 25,0 | 25 x 20 mg |
| Dexamethason i.v. | 20 mg | 20 mg | 5 x 4 mg | 79,0 | 395 x 4 mg |
| <i>Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)</i> | | | | | |
| Ixazomib | 4 mg | 4 mg | 1 x 4 mg | 39,0 | 39 x 4 mg |
| Lenalidomid | 25 mg | 25 mg | 1 x 25 mg | 273,0 | 273 x 25 mg |
| Dexamethason | 40 mg | 40 mg | 1 x 40 mg | 52,0 | 52 x 40 mg |
| <i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-Therapie nicht geeignet sind)</i> | | | | | |
| Lenalidomid | 25 mg | 25 mg | 1 x 25 mg | 273,0 | 273 x 25 mg |
| Dexamethason | 40 mg | 40 mg | 1 x 40 mg | 84,0 | 84 x 40 mg |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|---|--|---|--|---|
| <i>Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i> | | | | | |
| Panobinostat | 20 mg | 20 mg | 1 x 20 mg | 48 – 96 | 48 x 20 mg – 96 x 20 mg |
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | 2,5 mg | 1 x 2,5 mg | 32 – 48 | 32 x 2,5 mg – 48 x 2,5 mg |
| Dexamethason | 20 mg | 20 mg | 1 x 20 mg | 64 – 96 | 64 x 20 mg – 96 x 20 mg |
| <i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)</i> | | | | | |
| Pomalidomid | 4 mg | 4 mg | 1 x 4 mg | 243,6 | 243,6 x 4 mg |
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | 2,5 mg | 1 x 2,5 mg | 50,8 | 50,8 x 2,5 mg |
| Dexamethason | 20 mg | 20 mg | 1 x 20 mg | 101,6 | 101,6 x 20 mg |
| <i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i> | | | | | |
| Pomalidomid | 4 mg | 4 mg | 1 x 4 mg | 273,0 | 273 x 4 mg |
| Dexamethason | 40 mg | 40 mg | 1 x 40 mg | 52,0 | 52 x 40 mg |
| <i>Cyclophosphamid Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i> | | | | | |
| Cyclophosphamid | 120 mg/m ² – 240 mg/m ² | 229,2 mg – 458,4 mg | 2 x 200 mg – 1 x 500 mg | 365,0 | 730 x 200 mg – 365 x 500 mg |
| | 400 mg/m ² – 600 mg/m ² | 764 mg – 1 146 mg | 1 x 1 000 mg – 1 x 1 000 mg + 1 x 200 mg | 73,0 – 182,5 | 73 x 1 000 mg – 182,5 x 1 000 mg + 182,5 x 200 mg + |
| | 800 mg/m ² – 1 600 mg/m ² | 1 528 mg – 3 506 mg | 2 x 1 000 mg – 4 x 1 000 mg | 13,0 - 17,4 | 26 x 1 000 mg – 69,6 x 1 000 mg |
| <i>Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i> | | | | | |
| Keine Angabe möglich | | | | | |
| <i>Melphalan-Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i> | | | | | |
| Melphalan | 0,4 mg/kg | 31,1 mg | 1 x 50 mg | 13,0 | 13 x 50 mg |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|---------------------------------------|--|---|--|---|
| <i>Melphalan in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i> | | | | | |
| Melphalan | <u>Tag 1:</u> 15 mg/m ² | <u>Tag 1:</u> 28,7 mg | 1 x 50 mg | 8,7 – 13,0 | 8,7 x 50 mg – 13 x 50 mg |
| Prednison | <u>Tag 1 – 4:</u> 2 mg/kg | <u>Tag 1 – 4:</u> 155,4 mg | 3 x 50 mg + 1 x 5 mg | 34,8 – 52,0 | 104,4 x 50 mg + 34,8 x 5 mg – 156 x 50 mg + 52 x 5 mg |
| Prednisolon | <u>Tag 1 – 4:</u> 2 mg/kg | <u>Tag 1 – 4:</u> 155,4 mg | 3 x 50 mg + 1 x 5 mg | 34,8 – 52,0 | 104,4 x 50 mg + 34,8 x 5 mg – 156 x 50 mg + 52 x 5 mg |

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer) | Mehrwertsteuer (19 %) | Kosten des Arzneimittels |
|-----------------------------|---|---|-----------------------|--------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Idecabtagen vicleucel | 1 oder mehrere Infusionsbeutel (260 x 10 ⁶ - 500 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen) | 240 000 € | 0 € ³ | 240 000 € |

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---------------------------------|---------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Bortezomib 2,5 mg | 1 PIJ | 185,37 € | 2,00 € | 8,26 € | 175,11 € |
| Carfilzomib 10 mg | 1 PIF | 197,03 € | 2,00 € | 10,28 € | 184,75 € |
| Carfilzomib 30 mg | 1 PIF | 568,43 € | 2,00 € | 30,84 € | 535,59 € |
| Carfilzomib 60 mg | 1 PIF | 1 125,54 € | 2,00 € | 61,69 € | 1 061,85 € |
| Cyclophosphamid 1 000 mg | 6 PIJ | 127,45 € | 2,00 € | 6,43 € | 119,02 € |
| Cyclophosphamid 500 mg | 6 PIJ | 84,44 € | 2,00 € | 9,25 € | 73,19 € |
| Cyclophosphamid 200 mg | 10 PIJ | 62,80 € | 2,00 € | 2,85 € | 57,95 € |
| Daratumumab 1 800 mg | 1 ILO | 5 809,87 € | 2,00 € | 0,00 € | 5 807,87 € |
| Dexamethason 4 mg ⁴ | 10 ILO | 16,92 € | 2,00 € | 0,44 € | 14,48 € |
| Dexamethason 8 mg ⁴ | 100 TAB | 123,41 € | 2,00 € | 8,87 € | 112,54 € |
| Dexamethason 20 mg ⁴ | 10 TAB | 32,42 € | 2,00 € | 0,00 € | 30,42 € |
| Dexamethason 20 mg ⁴ | 20 TAB | 54,09 € | 2,00 € | 0,00 € | 52,09 € |
| Dexamethason 20 mg ⁴ | 50 TAB | 118,88 € | 2,00 € | 0,00 € | 116,88 € |
| Dexamethason 40 mg ⁴ | 50 TAB | 188,03 € | 2,00 € | 0,00 € | 186,03 € |
| pegyliertes liposomales | 1 IFK | 721,49 € | 2,00 € | 89,87 € | 629,62 € |

³ Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

⁴ Festbetrag

| | | | | | |
|---|---------|------------|--------|----------|------------|
| Doxorubicin 20 mg | | | | | |
| pegyliertes liposomales Doxorubicin 50 mg | 1 IFK | 1 778,90 € | 2,00 € | 224,69 € | 1 552,21 € |
| Elotuzumab 400 mg | 1 PIK | 1 557,91 € | 2,00 € | 85,68 € | 1 470,23 € |
| Isatuximab 100 mg | 1 IFK | 333,96 € | 2,00 € | 17,86 € | 314,10 € |
| Isatuximab 500 mg | 1 IFK | 1 621,58 € | 2,00 € | 89,32 € | 1 530,26 € |
| Ixazomib 4 mg | 3 HKP | 6 431,30 € | 2,00 € | 364,00 € | 6 065,30 € |
| Lenalidomid 25 mg ⁴ | 63 HKP | 117,32 € | 2,00 € | 8,38 € | 106,94 € |
| Melphalan 50 mg | 1 TRS | 50,49 € | 2,00 € | 2,17 € | 46,32 € |
| Panobinostat 20 mg | 6 HKP | 4 656,41 € | 2,00 € | 262,64 € | 4 391,77 € |
| Pomalidomid 4 mg | 21 HKP | 2 781,42 | 2,00 € | 133,33 € | 2 646,09 € |
| Prednisolon 5 mg ⁴ | 100 TAB | 15,43 € | 2,00 € | 0,33 € | 13,10 € |
| Prednisolon 50 mg ⁴ | 50 TAB | 31,44 € | 2,00 € | 1,59 € | 27,85 € |
| Prednison 5 mg ⁴ | 100 TAB | 16,74 € | 2,00 € | 0,43 € | 14,31 € |
| Prednison 50 mg ⁴ | 50 TAB | 68,06 € | 2,00 € | 4,49 € | 61,57 € |
| Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel | | | | | |

Stand Lauer-Tabax: 1. September 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion unter CAR-T-Zell-Therapie

Vor der Gabe der CAR-T-Zellen soll laut Fachinformation von Idecabtagen vicleucel eine lymphozytendepletierende Chemotherapie verabreicht werden. Hierfür sollen Cyclophosphamid ($300 \text{ mg/m}^2 = 573 \text{ mg}$) und Fludarabin ($30 \text{ mg/m}^2 = 57,3 \text{ mg}$) täglich über 3 Tage verabreicht werden.

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

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Idecabtagen vicleucel eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind nicht für alle Therapieoptionen (der zweckmäßigen Vergleichstherapie) erforderlich. Da ein regelhafter Unterschied hinsichtlich der Tests auf mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, werden die entsprechenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss dargestellt.

Die Diagnostik zum Ausschluss einer Hepatitis C erfordert sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte⁵. Das HCV-Screening basiert auf der Bestimmung von Anti-HCV-Antikörpern. In bestimmten Fallkonstellationen kann es zur Sicherung der Diagnose einer HCV-Infektion erforderlich sein, die positiven Anti-HCV-Antikörper-Befunde parallel oder nachfolgend durch einen HCV-RNA-Nachweis zu verifizieren.

Bei einer Therapie mit Pomalidomid, Daratumumab und Lenalidomid sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird.

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁶. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

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

⁵ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion; AWMF-Register-Nr.: 021/012 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-012|_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_2018-07.pdf

⁶ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011|_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage / Jahr | Kosten / Patient / Jahr |
|--|----------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|------------------------|-------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | | | |
| <i>Idecabtagen vicleucel</i> | | | | | | | |
| <i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i> | | | | | | | |
| Cyclophosphamid i.v. 300 mg/m ² = 573 mg | 10 PIJ zu 200 mg | 62,80 € | 2,00 € | 2,85 € | 57,95 € | 3,0 | 57,95 € |
| Fludarabin i.v. 30 mg/m ² = 57,3 mg | 1 KII zu 50 mg | 118,54 € | 2,00 € | 5,09 € | 111,45 € | 3,0 | 668,70 € |
| HBV-Screening | | | | | | | |
| HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781) | - | - | - | - | 5,50 € | 1,0 | 5,50 € |
| anti-HBc-Antikörper (GOP 32614) | - | - | - | - | 5,90 € | 1,0 | 5,90 € |
| HCV-Screening | | | | | | | |
| Hepatitis-C HCV-Antikörper Status (GOP 32618) | - | - | - | - | 9,80 € | 1,0 | 9,80 € |
| HIV-Screening | | | | | | | |
| Humanes Immundefizienz- Virus-(HIV)-1- und HIV-2-Antikörper (GOP-Ziffer 32575) | - | - | - | - | 4,45 € | 1,0 | 4,45 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | | | |
| <i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i> | | | | | | | |
| <i>Prämedikation</i> | | | | | | | |
| Dexamethason 40 mg, p.o. ⁴ | 50 TAB x 40 mg | 188,03 € | 2,00 € | 0,00 € | 186,03 € | 23,0 | 85,57 € |
| Paracetamol 500 - 1 000 mg, p.o. ^{4,7} | 20 TAB x 500 mg | 3,47 € | 0,17 € | 0,15 € | 3,15 € | 23,0 | 3,62 € |
| | 10 TAB x 1 000 mg | 3,32 € | 0,17 € | 0,14 € | 3,01 € | | 6,92 € |
| Dimetinden 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v. | 5 ILO x 4 mg | 23,72 € | 2,00 € | 5,02 € | 16,70 € | 23,0 | 153,64 € |

⁷ Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500 – 1 000 mg zurückgegriffen.

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage / Jahr | Kosten / Patient / Jahr |
|--|----------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|------------------------|---------------------------|
| Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason | | | | | | | |
| <i>Prämedikation</i> | | | | | | | |
| Dexamethason 20 mg, p.o. ⁴ | 50 TAB x 20 mg | 118,88 € | 2,00 € | 0,00 € | 116,88 € | 21,0 | 49,09 € |
| Paracetamol 500 - 1 000 mg, p.o. ^{7,4} | 20 TAB x 500 mg | 3,47 € | 0,17 € | 0,15 € | 3,15 € | 21,0 | 3,31 € - 6,32 € |
| | 10 TAB x 1 000 mg | 3,32 € | 0,17 € | 0,14 € | 3,01 € | | |
| Dimetinden 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v. | 5 ILO x 4 mg | 23,72 € | 2,00 € | 5,02 € | 16,70 € | 21,0 | 140,28 € |
| Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason | | | | | | | |
| <i>Prämedikation</i> | | | | | | | |
| Dexamethason 40 mg, p.o. ⁴ | 50 TAB x 40 mg | 188,03 € | 2,00 € | 0,00 € | 186,03 € | 23,0 | 85,57 € |
| Paracetamol 500 - 1 000 mg, p.o. ^{7,4} | 20 TAB x 500 mg | 3,47 € | 0,17 € | 0,15 € | 3,15 € | 23,0 | 3,62 € - 6,92 € |
| | 10 TAB x 1 000 mg | 3,32 € | 0,17 € | 0,14 € | 3,01 € | | |
| Dimetinden 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v. | 5 ILO x 4 mg | 23,72 € | 2,00 € | 5,02 € | 16,70 € | 23,0 | 153,64 € |
| Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason | | | | | | | |
| Dexamethason 20 mg, p.o. ⁴ | 50 TAB x 20 mg | 118,88 € | 2,00 € | 0,00 € | 116,88 € | 21,0 | 49,09 € |
| Dexamethason 40 mg, p.o. ⁴ | 50 TAB x 40 mg | 188,03 € | 2,00 € | 0,00 € | 186,03 € | 2,0 | 7,44 € |
| Paracetamol 500 - 1 000 mg, p.o. ^{7,4} | 20 TAB x 500 mg | 3,47 € | 0,17 € | 0,15 € | 3,15 € | 23,0 | 3,62 € - 6,92 € |
| | 10 TAB x 1 000 mg | 3,32 € | 0,17 € | 0,14 € | 3,01 € | | |
| Dimetinden 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v. | 5 ILO x 4 mg | 23,72 € | 2,00 € | 5,02 € | 16,70 € | 23,0 | 153,64 € |
| Daratumumab Monotherapie | | | | | | | |
| <i>Prämedikation</i> | | | | | | | |
| Methyl- prednisolon 60 mg - 100 mg, i.v. | 3 PLH x 32 mg | 26,14 € | 2,00 € | 6,73 € | 17,41 € | 23,0 | 266,95 € - 533,91 € |

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage / Jahr | Kosten / Patient / Jahr |
|---|----------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|------------------------|-------------------------|
| <i>Postmedikation</i> | | | | | | | |
| Methylprednisolon 20 mg, p.o. ⁴ | 100 TAB x 4 mg | 29,35 € | 2,00 € | 1,43 € | 25,92 € | 46,0 | 42,69 € |
| | 100 TAB x 16 mg | 73,84 € | 2,00 € | 4,95 € | 66,89 € | 46,0 | |
| Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | | | | | |
| <i>Prämedikation in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i> | | | | | | | |
| Dexamethason 8 mg, i.v. ⁴ | 10 ILO x 8 mg | 20,38 € | 2,00 € | 0,72 € | 17,66 € | 30,0 | 52,98 € |
| Dimetinden 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v. | 5 ILO x 4 mg | 23,72 € | 2,00 € | 5,02 € | 16,70 € | 30,0 | 200,40 € |
| Famotidin 20 mg, p.o. ⁴ | 100 TAB x 20 mg | 20,18 € | 2,00 € | 0,70 € | 17,48 € | 30,0 | 5,24 € |
| Paracetamol 500 – 1 000 mg, p.o. ⁴ | 20 TAB x 500 mg | 3,47 € | 0,17 € | 0,15 € | 3,15 € | 30,0 | 4,73 € |
| | 10 TAB x 1000 mg | 3,32 € | 0,17 € | 0,14 € | 3,01 € | | - 9,03 € |
| Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason | | | | | | | |
| <i>Prämedikation in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i> | | | | | | | |
| Dexamethason 8 mg, i.v. ⁴ | 10 ILO x 8 mg | 20,38 € | 2,00 € | 0,72 € | 17,66 € | 19,0 | 33,55 € |
| Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v. | 5 ILO x 4 mg | 23,72 | 2,00 € | 5,02 € | 16,70 € | 19,0 | 126,92 € |
| Famotidin 20 mg, p.o. ⁴ | 100 TAB x 20 mg | 20,18 € | 2,00 € | 0,70 € | 17,48 € | 19,0 | 3,32 € |
| Paracetamol 500 – 1 000 mg, p.o. ⁴ | 20 TAB x 500 mg | 3,47 € | 0,17 € | 0,15 € | 3,15 € | 19,0 | 2,99 € |
| | 10 TAB x 1 000 mg | 3,32 € | 0,17 € | 0,14 € | 3,01 € | | - 5,72 € |
| Daratumumab Lenalidomid Pomalidomid | | | | | | | |
| <i>HBV-Screening</i> | | | | | | | |
| HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781) | - | - | - | - | 5,50 € | 1,0 | 5,50 € |

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage / Jahr | Kosten / Patient / Jahr |
|--|---------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|------------------------|-------------------------|
| anti-HBc-Antikörper (GOP 32614) | - | - | - | - | 5,90 € | 1,0 | 5,90 € |
| Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; KII = Konzentrat z. Herst. einer Injektions- oder Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PLH = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; TAB = Tabletten | | | | | | | |

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet

zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD-38-Antikörper

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Idecabtagen vicleucel (Abecma); ABECMA® 260 – 500 × 10⁶ Zellen Infusionsdispersion; Stand: Juni 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Januar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. März 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 27. März 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. März 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Idecabtagen vicleucel beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juni 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 5. August 2024 statt.

Mit Schreiben vom 6. August 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. August 2024 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. September 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. September 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|--------------------------------------|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 24. Januar 2023 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Unterausschuss Arzneimittel | 26. März 2024 | Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 30. Juli 2024 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 5. August 2024 | Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a | 13. August 2024 3. September 2024 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 10. September 2024 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 19. September 2024 | Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL |

Berlin, den 19. September 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken