

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 (Multiples Myelom, mind. 3
Vortherapien)

Vom 16. Juni 2022

Inhalt

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1. | Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung | 3 |
| 2.1 | Zusatznutzen des Arzneimittels | 4 |
| 2.1.1 | Zugelassenes Anwendungsgebiet von Idecabtagen vicleucel (Abecma) gemäß Fachinformation | 4 |
| 2.1.2 | Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise | 4 |
| 2.1.3 | Kurzfassung der Bewertung..... | 17 |
| 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 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung | 23 |
| 4. | Verfahrensablauf | 23 |

1. Rechtsgrundlage

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

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

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

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

das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Idecabtagen vicleucel ist der 1. Januar 2022. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 29. Dezember 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Idecabtagen vicleucel zur Behandlung des multiplen Myeloms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen. Bei Idecabtagen vicleucel handelt es sich um eine Gentherapeutikum im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes.

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

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (G22-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 Verfo festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

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 drei 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 16. Juni 2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel) hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der einarmigen zulassungsrelevanten Studien CRB-401 und KarMMA vorgelegt. Darüber hinaus führt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier

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

verschiedene indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten durch.

In den pivotalen Studien wurden verschiedene Dosierungen von Ide-Cel untersucht. Der pharmazeutische Unternehmer wertet im Dossier die jeweilige Teilpopulation der Personen aus, welche mit der zulassungskonformen Dosierung von $260 - 500 \times 10^6$ CAR-positive T-Zellen behandelt wurde. Für die Nutzenbewertung wird die jeweilige vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte bewertungsrelevante Teilpopulation der Studien CRB-401 und KarMMa herangezogen.

Studie KarMMa

Bei der laufenden Studie KarMMa handelt es sich um eine offene, einarmige Phase II-Studie in die Personen mit Multiplen Myelom eingeschlossen wurden, die mindestens drei vorherige Therapieregime einschließlich eines Proteasom-Inhibitors (PI), Immunmodulators (IMiD) und eines CD38-Antikörpers erhalten hatten und refraktär auf die letzte Therapie waren. Für jede Vortherapie mussten mindestens zwei Behandlungszyklen verabreicht worden sein, außer das beste Ansprechen entsprach einer progressiven Erkrankung. Darüber hinaus mussten die Personen einen ECOG-Performance Status (PS) von 0 bis 1 haben. Patientinnen und Patienten mit Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Die Intervention in der Studie KarMMa bestand aus drei Phasen. Zu Beginn wurden von den Personen mittels einer Leukapherese mononukleäre Zellen aus dem peripheren Blut gewonnen, aus denen darauf folgend die patientenindividuelle Herstellung von Ide-Cel durchgeführt wurde. Die Leukapherese erfolgte etwa vier bis fünf Wochen vor der geplanten Infusion von Ide-Cel. Eine Brückentherapie bis zur Fertigstellung von Ide-Cel konnte nach Einschätzung des Prüfpersonals zur Krankheitskontrolle bis zu 14 Tage vor Durchführung der lymphodepletierenden Chemotherapie (LDC) durchgeführt werden. Die Brückentherapie konnte Kortikosteroide, Alkylantien, IMiD, PI und/oder CD38-Antikörper als Monotherapie oder in Kombination umfassen. Fünf Tage vor der Infusion von Ide-Cel erfolgte die LDC durch die Gabe von Fludarabin und Cyclophosphamid an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Ab dem Tag der Infusion von Ide-Cel wurden die Personen für bis zu 14 Tage nach Ide-Cel-Infusion zur Überwachung und zum Management des Zytokinfreisetzungssyndroms (CRS) und von Neurotoxizität hospitalisiert.

Von den 140 eingeschlossenen Personen waren 136 Patientinnen und Patienten für eine zulassungskonforme Dosierung von Ide-Cel vorgesehen. Von diesen erhielten 124 Personen eine Infusion mit Ide-Cel (~91 %). Eine Re-Therapie mit Ide-Cel konnte unter spezifischen Voraussetzungen erfolgen (z.B. Zeit seit der ersten Infusion mindestens acht Wochen, Nachweis einer Krankheitsprogression u.a.) und wurde bei 31 Patientinnen und Patienten durchgeführt.

Die Nachbeobachtung erfolgte für mindestens 24 Monate. Nach Beendigung der Studie KarMMa waren die Personen angehalten an der Langzeitnachbeobachtungsstudie GC-LTFU-

001 teilzunehmen, in der eine Überwachung für Langzeitnebenwirkungen für bis zu 15 Jahre erfolgt.

Die Studie wird in 20 Zentren in Nordamerika und Europa durchgeführt. Die Rekrutierung erfolgte zwischen 2017 und 2018. Primärer Endpunkt ist die Gesamtansprechrate (mindestens Erreichen eines partiellen Ansprechens). Sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Nebenwirkungen. Für die Nutzenbewertung wird der vierte Datenschnitt der Studie, welcher 24 Monate nach der ersten Infusion der letzten Testperson mit Ide-Cel durchgeführt wurde, herangezogen.

Studie CRB-401

Bei der laufenden, supportiven Studie CRB-401 handelt es sich um eine zweiteilige, nicht randomisierte Phase I-Studie bei Personen mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom. Die Studie besteht aus einer Dosisescalationsphase (Teil A) und einer Dosisexpansionsphase (Teil B).

In Teil A wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die mindestens drei vorausgegangene Therapielinien einschließlich eines PI und eines IMiD erhalten haben oder doppelt-refraktär auf einen PI und einen IMiD waren. Für einen Einschluss in Studienteil B mussten die Personen eine Vortherapie mit einem PI, einem IMiD und Daratumumab erhalten haben und refraktär auf die letzte Behandlung sein. Analog zur KarMMa-Studie mussten die Personen zudem für beide Studienphasen einen ECOG-PS von 0 bis 1 und keine Beteiligung des ZNS aufweisen.

Die durchgeführte Intervention und die Voraussetzungen für die Re-Therapie mit Ide-Cel entsprachen weitestgehend dem Vorgehen in der KarMMa-Studie. Bezüglich der Wahl der Brückentherapie bestanden initial keine Einschränkungen in der Studie CRB-401. Insgesamt wurden 67 Personen in die Studie eingeschlossen. Für eine zulassungskonforme Dosierung waren 42 Patientinnen und Patienten vorgesehen. Von diesen erhielten 38 Personen eine Infusion mit Ide-Cel (~90 %). Eine Re-Therapie mit Ide-Cel wurde bei 18 Patientinnen und Patienten durchgeführt.

Die Nachbeobachtung in der CRB-401-Studie erfolgte zu Beginn für maximal 60 Monate oder bis zur Krankheitsprogression, je nachdem was zuerst eintrat. Mit Protokoll-Amendment 5.0 wurde bestimmt, dass auch Patientinnen und Patienten, bei denen eine Krankheitsprogression auftrat, mindestens 6 Monate nachbeobachtet werden sollten. Nach Beendigung der Studie CRB-401 waren die Patientinnen und Patienten angehalten an der Langzeitnachbeobachtungsstudie LTF-305, welche später in die Studie GC-LTFU-001 gebündelt wurde, teilzunehmen.

Aus den Daten im Dossier war nicht ersichtlich, für wie viele Personen keine Nachbeobachtung im Rahmen der CRB-401-Studie bzw. der Langzeitnachbeobachtungsstudien aufgrund einer Krankheitsprogression erfolgte. Aus den im schriftlichen Stellungnahmeverfahren

nachgereichten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass für 12 Personen (etwa 29 %) keine Nachbeobachtung durchgeführt wurde.

Primäre Endpunkte der Studie sind die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und Laborparameter sowie dosis-limitierende Toxizität. Die Studie wird in neun Zentren in Amerika durchgeführt. Die Rekrutierung erfolgte zwischen 2015 und 2019. Für die Nutzenbewertung wird der dritte Datenschnitt der Studie vom 7. April 2020 herangezogen.

Zu den vorgelegten indirekten Vergleichen

Indirekte Vergleiche zur Wirksamkeit

Der pharmazeutische Unternehmer führt für die Endpunkte zur Wirksamkeit im Dossier indirekte Vergleiche ohne Brückenkompator der Studien KarMMa und CRB-401 jeweils gegenüber den Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und OPTIMISMM (MM-007) durch und begründet dieses Vorgehen mit dem Vorliegen patientenindividueller Daten für die genannten Studien. Die indirekten Vergleiche beziehen sich hauptsächlich auf den Endpunkt Gesamtüberleben. Zusätzlich vergleicht der pharmazeutische Unternehmer Endpunkte zur Symptomatik zwischen den Studien KarMMa und PREAMBLE.

Die indirekten Vergleiche zur Studie CRB-401 werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet, da der Schätzer für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie CRB-401 als nicht valide eingeschätzt wird. Diesbezüglich wird auf die unten stehenden Ausführungen zur Endpunktkategorie „Mortalität“ verwiesen.

Für die Selektion von Confoundern hat der pharmazeutische Unternehmer ein zweistufiges Vorgehen gewählt. Im ersten Schritt erfolgte eine Selektion von Vergleichskohorten aus Referenzstudien mittels Ein- und Ausschlusskriterien, welche sich an denen der Ide-Cel-Studien orientierten. Im zweiten Schritt wurden relevante Confounder im vorliegenden Anwendungsgebiet über eine systematische Literaturrecherche und Interviews mit klinischen Experten identifiziert. Alle identifizierten Confounder mit ausreichender Datenverfügbarkeit in den Studien wurden mittels Propensity-Score-Methoden adjustiert. Die systematische Literaturrecherche wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auf indirekte Vergleiche eingeschränkt und Beobachtungsstudien als Quelle für die Identifikation von Confoundern explizit ausgeschlossen. Basierend auf den im Rahmen dieser Recherche identifizierten adjustierten indirekten Vergleichen erstellte der pharmazeutische Unternehmer eine Liste aller in den adjustierten indirekten Vergleichen eingesetzten Confounder.

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers wird prinzipiell als adäquat erachtet, ist jedoch dahingehend limitiert, dass so ausschließlich Confounder mit Datenverfügbarkeit in den zugrundeliegenden Studien der adjustierten indirekten Vergleiche identifiziert werden. Es verbleiben insgesamt Unsicherheiten ob in der systematischen Literaturrecherche und den Experteninterviews alle relevanten Confounder für die vorliegende spezifische Therapiesituation des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms nach mindestens drei vorausgegangenen Therapien identifiziert werden konnten. Darüber hinaus wurden

Confounder bei mehr als 30 % fehlenden Daten nicht im Propensity-Score-Modell berücksichtigt.

Studie NDS-MM-003 versus KarMMa

Die Studie NDS-MM-003 ist eine retrospektive Kohortenstudie in der Daten von erwachsenen Personen mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom gesammelt werden, welche mindestens drei vorausgegangene Therapien, darunter ein IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, erhalten haben. Für den indirekten Vergleich mit der KarMMa-Studie liegen ein prä-spezifiziertes Studienprotokoll, ein statistischer Analysenplan und ein Studienbericht vor, sowie spezifisch ein Studienprotokoll und statistischer Analyseplan für die Anforderungen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Die Rekrutierung der retrospektiven Kohortenstudie erfolgte zwischen November 2015 und September 2018. Die Daten wurden aus klinischen Zentren und Forschungsdatenbanken (z.B. Flatiron) erfasst. Aufgrund sich überlappender Rekrutierungszeiträume ergeben sich Überschneidungen im Einschluss der Personen in die KarMMa und NDS-MM-003 Studie. Dies trifft gemäß der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers auf 14 von 136 Personen (~ 10 %) der Studie KarMMa und 44 von 190 Personen (~23 %) der Studie NDS-MM-003 zu. Personen, welche bereits eine gegen BCMA-gerichtete Therapie oder Genterapie erhalten haben, wurden bei der Bildung der Kohorte der NDS-MM-003 Studie explizit ausgeschlossen. Insgesamt wird im vorliegenden Fall die Unsicherheit, welche aus der potentiellen Verzerrung durch die Überlappung der Studienzeiträume resultiert, aufgrund der niedrigen Anzahl an betroffenen Personen als unwesentlich eingestuft.

Von den Personen der NDS-MM-003 Kohorte bildet der pharmazeutische Unternehmer eine ERRMM-Kohorte („eligible relapsed refractory multiple myeloma“-Kohorte), deren Ein- und Ausschlusskriterien weitestgehend denen der Ide-Cel-Studie entsprechen. Hierbei wurden morbiditätsorientierte Ausschlusskriterien jedoch nur angewendet, sofern für das jeweilige Kriterium Daten vorlagen. Angaben dazu, für wie viele Personen keine Daten zu diesen morbiditätsspezifischen Kriterien vorlagen, liegen nicht vor.

Für den indirekten Vergleich berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer 13 Confounder. Da Confounder mit > 30 % fehlenden Daten jedoch nicht einbezogen wurden, sind in den Analysen klinisch relevante Confounder wie das Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms, das zytogenetische Risikoprofil, der ECOG-PS, fokale Läsionen und Knochenläsionen, die Kreatinin-Clearance und weitere nicht berücksichtigt worden. Die klinische Relevanz insbesondere der Merkmale „Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms“ und „zytogenetisches Risikoprofil“ wurde auch seitens der medizinischen Fachgesellschaft im Rahmen der mündlichen Anhörung des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens ausgeführt. Anhand der vorliegenden Charakteristika der zulassungskonformen Teilpopulation der Studie KarMMa und der Kohortenstudie NDS-MM-003 kann die Strukturgleichheit der Patientenpopulationen bezüglich der nicht-berücksichtigten, klinisch relevanten Confounder nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt

werden. So hatten etwa 50 % der Personen in der KarMMa-Studie kein hohes zytogenetisches Risiko und bei etwa 59 % lag kein extramedulläres Plasmozytom vor. In der Kohortenstudie NDS-MM-003 sind für diese Merkmale für über 50 % bzw. 60 % der Personen keine Angaben vorhanden. Auch für weitere Faktoren wie die Kreatinin-Clearance und den ECOG-PS kann die Vergleichbarkeit zwischen den Studien aufgrund des hohen Anteils von > 40 % fehlenden Werten nicht bewertet werden.

Studie PREAMBLE versus KarMMa

Die Studie PREAMBLE ist eine multizentrische prospektive Kohortenstudie, die seit 2012 Daten aus dem Versorgungsalltag von Personen mit multiplem Myelom sammelt. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die refraktär auf die letzte Therapielinie waren und eine Behandlung mit einem IMiD, einem PI oder einem neuartigen Therapieregime erhalten haben. Die Personen wurden in verschiedenen Zentren rekrutiert (Universitätskliniken, Forschungszentren und Arztpraxen) und für drei Jahre nachverfolgt. Es liegt ein präspezifiziertes Studienprotokoll und ein statistischer Analyseplan für die Erhebung und Auswertung der Daten der PREAMBLE-Studie, nicht jedoch für den indirekten Vergleich mit der KarMMa-Studie vor.

Analog dem Vorgehen bei der NDS-MM-003 Studie wendet der pharmazeutische Unternehmer die Ein- und Ausschlusskriterien der Ide-Cel-Studie auf die Patientenpopulation der PREAMBLE-Studie an und bildet daraus eine ERRMM-Kohorte. Aufgrund der Datenverfügbarkeit berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer jedoch nur einen Teil der Ein- und Ausschlusskriterien, wobei insbesondere morbiditätsspezifische Aspekte nicht einbezogen wurden.

Für den indirekten Vergleich berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer 11 Confounder. Da auch im vorliegenden indirekten Vergleich Confounder mit > 30 % fehlenden Daten nicht herangezogen wurden, sind in den Analysen klinisch relevante Confounder wie das Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms, das zytogenetische Risikoprofil, der ECOG-PS, fokale Läsionen und Knochenläsionen, die Kreatinin-Clearance und weitere nicht berücksichtigt worden.

Die Strukturgleichheit der Patientenpopulationen hinsichtlich klinisch relevanter Confounder kann daher auch für diesen indirekten Vergleich nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden. Für die Studie PREAMBLE sind beispielsweise zum Merkmal „Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms“ keine Angaben vorhanden und für das Merkmal „zytogenetisches Risikoprofil“ liegen bei etwa 80 % der Personen fehlende Werte vor.

Im Rahmen der PREAMBLE-Studie wurden auch patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität im ersten Jahr alle 3 Monate und im zweiten und dritten Jahr alle 6 Monate erhoben. Da jedoch die Rücklaufquoten bezogen auf die relevante ERRMM-Kohorte bei maximal 19 % zu einem relevanten Erhebungszeitpunkt lagen, werden diese Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Studie MM-007 versus KarMMa

Die Studie MM-007 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit multiplem Myelom nach ein bis drei Vortherapien, die mindestens zwei konsekutive Zyklen von Lenalidomid umfassen mussten. Die Personen mussten zudem eine Krankheitsprogression während oder nach der letzten Vorbehandlung aufweisen. Für den indirekten Vergleich mit der KarMMa-Studie liegen kein statistischer Analyseplan und Studienprotokoll vor.

Der pharmazeutische Unternehmer bildet entsprechend der folgenden Kriterien aus der Patientenpopulation der MM-007 Studie eine ERRMM-Kohorte: mindestens drei Vortherapien erhalten, mindestens zwei aufeinanderfolgende Behandlungszyklen für jedes Therapieregime abgeschlossen, mindestens Erhalt eines IMiD, PI und CD38-Antikörpers, Erhalt von mindestens einer nachfolgenden Myelom-Therapie, Refraktärität auf die letzte Therapie. Da diese Kriterien zu Baseline der Studie nicht auf eine ausreichende Anzahl an Personen zutrafen, wurden auch Personen in die ERRMM-Kohorte eingeschlossen, die die genannten Kriterien erst im Laufe der Nachbeobachtungsphase der Studie erfüllten. Somit wurden insgesamt 41 Personen in die ERRMM-Kohorte aufgenommen. Der Indexzeitpunkt für die Patientinnen und Patienten, bei denen erst in der Nachbeobachtungsphase die Einschlusskriterien erfüllt waren, entspricht nicht dem Baselinewert der MM-007 Studie, sondern dem Zeitpunkt der Initiierung der Folgetherapie. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers konnten hierdurch nur die Confounder Alter, Geschlecht, Anzahl vorangegangener Therapielinien und Zeit seit der Diagnose im Modell berücksichtigt werden. Für alle anderen identifizierten, klinisch relevanten Confounder konnte weder eine Adjustierung noch ein Abgleich der Patientencharakteristika vorgenommen werden. Entsprechend kann auch für den vorliegenden indirekten Vergleich die Strukturgleichheit für klinisch relevante Confounder nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden.

Fazit zu den indirekten Vergleichen zur Wirksamkeit

In der Gesamtschau kann nicht mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass für die relevanten Patientenkohorten der Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 eine Strukturgleichheit zu der Patientenpopulation der Studie KarMMa vorliegt. Die in die Studie KarMMa eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind zwar stark vorbehandelt, hatten ein breites Spektrum an verfügbaren Therapien sowie eine Vielzahl an Vortherapien erhalten und weisen entsprechend einen hohen Anteil an doppel- und dreifach-refraktären Personen auf. Jedoch wurden in die KarMMa-Studie durch die vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien verhältnismäßig junge Personen (Median = 61 Jahre) in einem guten Gesundheitszustand eingeschlossen. Auch aus den vorliegenden Patientencharakteristika der Studie KarMMa zu den Merkmalen Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms, zytogenetisches Risiko und der Tumorlast lässt sich eine stark ungünstige Prognose der eingeschlossenen Personen nicht mit ausreichender Sicherheit erschließen. Aufgrund des

hohen Anteils fehlender Werte konnte keine Adjustierung oder ein Abgleich der Patientenpopulationen zu den im Rahmen der Confounderselektion als relevant identifizierten Confoundern, insbesondere zu den Merkmalen Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms und zytogenetisches Risiko, durchgeführt werden. Somit sind die vorgelegten indirekten Vergleiche mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Darüber hinaus weisen die Ergebnisse auf keinen Effekt in einer Größenordnung hin, bei dem mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die beobachteten Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen. Im Ergebnis werden die vorgelegten indirekten Vergleich zu den Wirksamkeitsendpunkten für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Indirekte Vergleiche zur Sicherheit

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen legt der pharmazeutische Unternehmer deskriptive Vergleiche der Studienarme der Studien KarMMa und CRB-401 gegenüber den Studienarmen der Phase III-Studien MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 vor. Hierbei handelt es sich um nicht-adjustierte Vergleiche der Inzidenzraten von unerwünschten Ereignissen (UE) ohne Berechnung von Effektschätzern.

Bezüglich den Eigenschaften der Studie MM-007 wird auf die obigen Ausführungen verwiesen. Die Studie MM-003 ist eine randomisierte, offene Phase III-Studie zum Vergleich von Pomalidomid + niedrigdosiertes Dexamethason gegenüber hochdosiertem Dexamethason bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, mit mindestens zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib. Bei der Studie ELOQUENT-3 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische Phase II-Studie zum Vergleich von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber Pomalidomid + Dexamethason. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die auf eine Therapie mit Lenalidomid und einem PI versagt haben.

Für die Auswertung wurden alle in die Studien KarMMa und CRB-401 eingeschlossenen Personen herangezogen. Hierbei wurde die für den indirekten Vergleich relevante Patientenkohorte ausschließlich anhand des Merkmals „Erhalt von mindestens drei vorangegangenen Therapieregimen“ ausgewählt. Jedoch kann alleine auf Basis dieses Merkmals nicht von einer hinreichenden Strukturgleichheit der Patientenpopulationen ausgegangen werden, da zwischen den Studien unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien sowie Unterschiede in den Baseline-Charakteristika vorhanden sind. Grundsätzlich werden indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator auf der Grundlage von nicht strukturgleichen Kohorten ohne eine adäquate Adjustierung über die Berücksichtigung relevanter Confounder und ohne die Berechnung von Effektschätzern nicht als adäquat erachtet. Daher werden die vorgelegten indirekten Vergleiche zu Nebenwirkungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Zu den Ergebnissen der Studien KarMMa und CRB-401 nach Endpunkten:

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in den Studien KarMMa und CRB-401 definiert als die Zeit von der Infusion mit Ide-Cel bis zum Tod jeglicher Ursache. Für die Nutzenbewertung wurde als primäre Analyse die Operationalisierung als Zeit von der Leukapherese bis zum Tod jeglicher Ursache ausgewertet. Für das Gesamtüberleben wurden die Daten der Langzeitnachbeobachtungsstudien gemäß Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers berücksichtigt.

In der KarMMa-Studie erfolgte die Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens für nicht infundierte Personen für 30 Tage. Bei Krankheitsprogression war eine Nachbeobachtung für bis zu 24 Monate vorgesehen. Die mediane Überlebensdauer liegt für die KarMMa-Studie bei 23,3 Monaten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht möglich.

Dagegen wurde in der Studie CRB-401 eine Nachbeobachtung von Personen mit Krankheitsprogression erst mit Amendment 5.0 eingeführt. Wie oben beschrieben erfolgte für 28,6 % der Personen aufgrund von Progression keine Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens. Im Dossier gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass die mediane Nachbeobachtungsdauer der Studie CRB-401 bei 11,5 Monate liegt. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass hierbei die Nachbeobachtung der Langzeitnachbeobachtungsstudien nicht miteinbezogen wurde. Unter Einbeziehung der Langzeitnachbeobachtungsstudien liegt die mediane Nachbeobachtungsdauer bei etwa 18 Monaten. Auch unter Berücksichtigung der korrigierten medianen Nachbeobachtungsdauer ist diese im Verhältnis zur medianen Überlebenszeit (etwa 35 Monate) verhältnismäßig kurz. Zusammen mit der hohen Anzahl an zensierten Personen (etwa 70 %) wird der Schätzer für das Gesamtüberleben der Studie CRB-401 weiterhin als nicht valide erachtet und daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Beurteilung des Progressionsfreien Überlebens (PFS) erfolgte anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien nach Kumar et al (2016), basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren. Für die Nutzenbewertung wird die Auswertung zur Zeit ab Leukapherese bis zur dokumentierten Progression oder Tod jeglicher Ursache herangezogen.

Das mediane PFS der KarMMa-Studie lag bei 9,1 Monaten und der CRB-401-Studie bei 9,9 Monaten.

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

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde nur in der KarMMa-Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zu den Responsekriterien ≥ 7 Punkte, ≥ 10 Punkte sowie 15 % der Skalenspannweite (0–100) vor. In die Auswertung zur Veränderung der EQ-5D VAS gehen nur Personen ein, die mit Ide-Cel behandelt wurden und eine Erhebung zu Baseline und nach Baseline hatten (PRO-Analyseset). Erhebungen von Personen, die eine Re-Therapie mit Ide-Cel erhalten haben, wurden in die Auswertungen nicht miteinbezogen. Die Einschränkung der Patientenpopulation auf Personen, die eine Ide-Cel-Infusion erhalten haben, wird kritisch gesehen, da die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Herstellung des Produktes und die lymphozytendepletierende Chemotherapie inhärente Bestandteile der Behandlung mit Ide-Cel darstellen. Der Einfluss aller Bestandteile der Therapie mit Ide-Cel auf die Behandlung der Patientinnen und Patienten kann nur durch Betrachtung aller Personen ab Leukapherese beurteilt werden. Darüber hinaus ist auch der Ausschluss von Personen, die nach Baseline keine weitere Erhebung aufwiesen, nicht nachvollziehbar. Das PRO-Analyseset unterscheidet sich um vierzehn Personen (~10 %) von der bewertungsrelevanten Patientenpopulation, für die die Leukapherese durchgeführt wurde (N= 136).

Die Rücklaufquoten werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier nur auf Basis der Ide-Cel-behandelten Personen berechnet. Bei Betrachtung des gesamten PRO-Analysesets liegt die Rücklaufquote zu Monat 3 bereits nur bei 67 %. Bei Betrachtung der Ide-Cel behandelten Personen, die noch am Leben sind und an der Studie teilnehmen, liegt die Rücklaufquote zu Monat 3 bei etwa 74 %. Rücklaufquoten bezogen auf alle Personen, die eine Leukapherese erhalten haben und noch am Leben sind, werden vom pharmazeutischen Unternehmer weder im Dossier noch in seiner schriftlichen Stellungnahme vorgelegt.

Die Rücklaufquote kann daher nicht adäquat beurteilt werden. Hinzu kommt, dass keine Auswertungen für die relevante Patientenpopulation, die eine Leukapherese erhalten hat, vorliegen. Somit sind die Patientinnen und Patienten, bei denen nach Leukapherese und vor Infusion von Ide-Cel eine Krankheitsprogression auftrat oder die die Studie vor Ide-Cel-

Infusion abgebrochen haben, in den vorgelegten Auswertungen nicht berücksichtigt. Die Daten zum EQ-5D VAS werden somit für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht verwertbar angesehen. Davon unbenommen ist aufgrund des einarmigen Studiendesign eine vergleichende Bewertung der Daten zum EQ-5D VAS nicht möglich.

Symptomatik

Die Krankheitssymptomatik wurde ausschließlich in der KarMMa-Studie anhand der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC-QLQ-MY20 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zum Anteil der Personen mit einer Veränderung des Skalenwertes um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Screening vor.

Die Auswertungen zur Symptomatik basieren auf dem PRO-Analyseset. Auch die Rücklaufquoten werden vom pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich anhand der Ide-Cel behandelten Patientenpopulation berechnet. Bezüglich der vorliegend unsicheren Beurteilung der Rücklaufquoten und der Einschätzung zu der für die Auswertung herangezogenen Patientenpopulation wird auf die Ausführungen zu dem Endpunkt EQ-5D VAS verwiesen.

Eine Beurteilung der Rücklaufquoten bezogen auf alle Personen, die eine Leukapherese erhalten haben und noch am Leben sind, ist nicht möglich. Zudem liegen keine Auswertungen für die relevante Patientenpopulation, die eine Leukapherese erhalten hat, vor. Somit sind die Patientinnen und Patienten, bei denen nach Leukapherese und vor Infusion von Ide-Cel eine Krankheitsprogression auftrat oder die die Studie vor Ide-Cel-Infusion abgebrochen haben, in den vorgelegten Auswertungen nicht berücksichtigt. Daher werden die Auswertungen zu den Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC-QLQ-MY20 für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht verwertbar angesehen. Davon unbenommen ist aufgrund des einarmigen Studiendesign eine vergleichende Bewertung der Daten zum EORTC QLQ-C30 und -MY20 nicht möglich.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde ausschließlich in der KarMMa-Studie anhand der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC-QLQ-MY20 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zum Anteil der Personen mit einer Veränderung des Skalenwertes um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Screening vor.

Die Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität basieren auf dem PRO-Analyseset. Auch die Rücklaufquoten werden vom pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich anhand der Ide-Cel behandelten Patientenpopulation berechnet. Bezüglich der vorliegend unsicheren Beurteilung der Rücklaufquoten und der Einschätzung zu der für die Auswertung herangezogenen Patientenpopulation wird auf die Ausführungen zu dem Endpunkt EQ-5D VAS verwiesen.

Eine Beurteilung der Rücklaufquoten bezogen auf alle Personen, die eine Leukapherese erhalten haben und noch am Leben sind, ist nicht möglich. Zudem liegen keine Auswertungen für die relevante Patientenpopulation, die eine Leukapherese erhalten hat, vor. Somit sind die Patientinnen und Patienten, bei denen nach Leukapherese und vor Infusion von Ide-Cel eine Krankheitsprogression auftrat oder die die Studie vor Ide-Cel-Infusion abgebrochen haben, in den vorgelegten Auswertungen nicht berücksichtigt. Daher werden die Auswertungen zu den Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC-QLQ-MY20 für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht verwertbar angesehen. Davon unbenommen ist aufgrund des einarmigen Studiendesign eine vergleichende Bewertung der Daten zum EORTC QLQ-C30 und -MY20 nicht möglich.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der Endpunkte zu Nebenwirkungen unterscheidet sich je nach Studienphase der Studien KarMMa und CRB-401.

In der Studie KarMMa wurden bis zur LDC nur jegliche interventionsbezogene unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende UE (SUE) erhoben. Ab LDC bis Monat 6 nach Infusion mit Ide-Cel erfolgte eine vollständige Erfassung der Nebenwirkungen. Ab Monat 6 bis Monat 24 wurden UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , SUE und UE von besonderem Interesse (UESI) erfasst und ab Monat 24 nur noch die genannten UE-Kategorien, wobei die UE zusätzlich einen Bezug zur Studienmedikation haben mussten.

In der Studie CRB-401 wurden alle UE bis Monat 24 nach Infusion mit Ide-Cel vollständig erhoben, allerdings zu Beginn nur bis zum Zeitpunkt der Progression oder des Studienabbruchs. Mit Amendment 5.0 wurde festgelegt, dass alle Personen im Fall einer Krankheitsprogression für mindestens 6 Monate ab Ide-Cel-Infusion für UE nachbeobachtet werden sollten. Nach Monat 24 wurden UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , SUE und UESI dokumentiert.

Darüber hinaus sollten alle UE mit Bezug zur Studienmedikation in den Langzeitnachbeobachtungsstudien LTF-305 und GC-LTFU-001 erhoben werden. Die Daten der Langzeitnachbeobachtungsstudien wurden im Dossier gemäß Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers berücksichtigt.

SUE traten vornehmlich in der Therapiephase zwischen Ide-Cel-Infusion und Ende der Nachbeobachtung bei etwa 70 % bzw. 76 % der Personen auf. Schwere UE waren in der Studienphase zwischen Leukapherese und LDC bei etwa 30 % bzw. 35 % der Personen, in der Phase zwischen LDC und Ide-Cel-Infusion bei etwa 54 % bzw. 65 % der Personen und in der Phase zwischen Ide-Cel-Infusion bis Ende der Nachbeobachtung bei > 97 % der Personen vorhanden.

Bezüglich der UESI trat ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) bei 84 % bzw. 92 % der Patientinnen und Patienten in der Phase ab Ide-Cel Infusion auf. Bei > 75 % der Personen wurde das CRS mit Grad 1 oder 2 kategorisiert. Neurologische Toxizität (breit) trat vornehmlich in der Therapiephase nach Ide-Cel-Infusion bei etwa 70 % bzw. 86 % der

Patientinnen und Patienten auf. Bezogen auf die fokussierte Neurotoxizität, die bei etwa 41 % bzw. 52 % der Personen nach Ide-Cel-Infusion vorhanden war, wurden die Ereignisse überwiegend mit Grad 1 und 2 klassifiziert.

Aufgrund des einarmigen Studiendesign ist eine vergleichende Bewertung der Daten zu Nebenwirkungen nicht möglich.

Gesamtbewertung

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der pivotalen Phase II-Studie KarMMa zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und zu Nebenwirkungen. Zudem liegen die Daten der supportiven Phase I-Studie CRB-401 zur Mortalität und zu Nebenwirkungen vor.

Aufgrund des einarmigen Studiendesign ist eine vergleichende Bewertung der Daten zu Idecabtagen vicleucel nicht möglich.

Die durchgeführten indirekten Vergleiche zu Wirksamkeitsendpunkten der KarMMa-Studie gegenüber den Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 sind maßgeblich aufgrund nicht berücksichtigter, klinisch relevanter Confounder mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Eine fehlende Strukturgleichheit der Patientenpopulationen kann nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten liegt der Effektschätzer für das Gesamtüberleben nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können. Die indirekten Vergleiche zur Symptomatik (PREAMBLE versus KarMMa) wurden aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten in der Studie PREAMBLE in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht betrachtet. Zudem wurden die indirekten Vergleiche für das Gesamtüberleben zu der Studie CRB-401 aufgrund des als nicht valide beurteilten Schätzers für das mediane Überleben nicht berücksichtigt.

Die indirekten Vergleiche zu Nebenwirkungsendpunkten werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator auf der Grundlage von nicht strukturgleichen Kohorten ohne eine adäquate Adjustierung über die Berücksichtigung relevanter Confounder und ohne die Berechnung von Effektschätzern werden für die Nutzenbewertung als nicht geeignet erachtet.

Insgesamt sind die vorgelegten indirekten Vergleiche nicht geeignet Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens abzuleiten.

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

Aussagekraft der Nachweise

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen die Daten der pivotalen einarmigen Studie KarMMa und der supportiven einarmigen Studie CRB-401 zugrunde. Ein adäquater Vergleich liegt nicht vor.

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

In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Abecma® mit dem Wirkstoff Idecabtagen vicleucel.

Abecma® wurde als Orphan Drug und unter besonderen Bedingungen zugelassen für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Für die Nutzenbewertung wurden die Daten der einarmigen pivotalen Studie KarMMa und der supportiven Studie CRB-401 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vorgelegt.

Für die durchgeführten indirekten Vergleiche zu Wirksamkeitsendpunkten kann eine fehlende Strukturgleichheit der Patientenpopulationen nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund fehlender Daten wurden klinisch relevante Confounder nicht einbezogen. Unter Berücksichtigung dieser erheblichen Unsicherheiten liegt der Effektschätzer für das Gesamtüberleben zudem nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können.

Die indirekten Vergleiche zu Nebenwirkungsendpunkten ohne Brückenkomparator auf der Grundlage von nicht strukturgleichen Kohorten ohne eine adäquate Adjustierung über die Berücksichtigung relevanter Confounder und ohne die Berechnung von Effektschätzern werden für die Nutzenbewertung als nicht geeignet erachtet.

Anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche kann daher keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.

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

In der Gesamtschau wird für Abecma ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, da die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

Diese sind aufgrund folgender Aspekte mit Unsicherheiten behaftet:

- Die Ermittlung der Zielpopulation allein auf Basis von Inzidenzmeldungen führt zu Unsicherheiten, da die Anteile der neuerkrankten Personen auf in Vorjahren erkrankte Personen übertragen werden. Diese Unsicherheit trifft auch auf die Ermittlung der Anteilswerte für Personen mit smouldering multiple Myelom (SMM) und Progress aus einer inzidenten Population zu.
- Der Anteilswert des multiplen Myeloms an allen unter ICD-10 C90.- zusammengefassten Diagnosen von 73,4 % ergibt sich aufgrund eines im Verhältnis zu den Daten anderer Krebsregister deutlich niedrigeren Anteilswert von 48 % - 62 % des Krebsregisters Nordrhein-Westfalen. Der Anteilswert in den Daten der anderen Krebsregister beträgt jeweils über 90 %. Der angenommene Anteilswert ist daher potenziell unterschätzt.
- Bei der Berechnung der Anteilswerte der Personen mit multiple Myelom und mindestens drei Vortherapien einschließlich eines Immunmodulators, Proteasom-Inhibitors und CD38-Antikörpers werden nur Personen berücksichtigt, die zum Betrachtungszeitpunkt eine kausale Therapie erhielten. Anhand der vorgelegten Berechnung kann nicht geprüft werden, ob eine vollständige und korrekte Erfassung aller für das Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe erfolgte. Der berechnete Anteilswert berücksichtigt keine Personen mit einer vorherigen Therapie, die in demselben Jahr eine vierte Therapielinie erhielten. Es bleibt zudem offen, ob Personen, welche nach der vierten Therapielinie keiner weiteren Therapie zugewiesen wurden, für das zu bewertende Arzneimittel infrage kommen.

Unter Berücksichtigung des Verfahrens zu Belantamab-Mafodotin (multiples Myelom nach mind. 4 Vortherapien, Beschluss vom 4. März 2021) und der beschriebenen Unsicherheiten der aktuellen Berechnung zu Idecabtagen vicleucel werden folgende Anteilswerte für eine bestmögliche Schätzung der Zielpopulation angenommen²:

- Aktuelle 10-Jahresprävalenz des multiplen Myeloms: 32 200
- Anteilswert von Personen mit multiplen Myelom an Diagnosegruppe ICD-10 C90.-: 97,3 %
- Anteilswert von Personen mit therapiebedürftigem multiplen Myelom: 85,6 % - 92 %
- Anteilswert von Personen mit mind. 3 Vortherapien: 5,2 %

² IQWiG-Bericht – Nr. 1320; Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom); G22-01; 29.03.2022

- Anteil an GKV-versicherten Personen: 88,1 %

Daraus ergeben sich etwa 1 200 bis 1 300 Personen in der GKV-Zielpopulation.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Abecma (Wirkstoff: Idecabtagen vicleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Mai 2022):

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

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches 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 dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Idecabtagen vicleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2022).

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 Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers zu Grunde gelegt.

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

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:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|-----------------------------|------------------|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Idecabtagen vicleucel | Einmalgabe | 1 | 1 | 1 |

Verbrauch:

Im Folgenden 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.

| 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 | | | | | |
| 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 |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Abgabepreis des pU) | Mehrwertsteuer | Kosten |
|-----------------------------|---|-----------------------------|----------------|--------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Idecabtagen vicleucel | 1 oder mehrere Infusionsbeutel (260 x 10 ⁶ - 500 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen) | 350 000,00 € | 0 € | 350 000,00 € |

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2022

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.

Bei Idecabtagen vicleucel handelt es sich um ein autologes Zellprodukt, welches aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist regelhaft eine

Leukapherese notwendig. Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

Lymphozytendepletion

Vor der Gabe der CAR-T-Zellen soll laut Fachinformation von Idecabtagen vicleucel eine lymphozytendepletierende Chemotherapie verabreicht werden. Hierfür sollen Cyclophosphamid (täglich 300 mg/m² intravenös über 3 Tage) und Fludarabin (täglich 30 mg/m² intravenös über 3 Tage) verabreicht werden. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916). Fehler! Textmarke nicht definiert.

| Art der Leistung | Kosten pro Packung | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{3,4} | Kosten pro Leistung | Behandlungstage pro Jahr | Kosten pro Patient / Jahr |
|--|-----------------------|--|---------------------|--------------------------|---------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Idecabtagen vicleucel | | | | | |
| Lymphozytendepletierende Chemotherapie | | | | | |
| Cyclophosphamid (300 mg/m ² , i.v.) | 61,21 € / 10 x 200 mg | 56,67 € (1,77 €, 2,77 €) | 17,00 € | 3 | 56,67 € |
| Fludarabin (30 mg/m ² , i.v.) | 118,50 € / 1 x 50 mg | 111,64 € (1,77 €, 5,09 €) | 223,28 € | 3 | 669,84 € |

Stand Lauer-Tabax: 1. Juni 2022

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 81 € pro applikationsfertiger

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € 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.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Am 29. Dezember 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. April 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Mai 2022 statt.

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 8. Juni 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|------------------------------|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 29. März 2022 | Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA |
| AG § 35a | 4. Mai 2022 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 9. Mai 2022 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 18. Mai 2022 1. Juni 2022 | Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 8. Juni 2022 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 16. Juni 2022 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken