

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Idecabtagen vicleucel (Abecma[®])

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.03.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1 7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus der Studie KarMMA-3 (Datenschnitt 28.04.2023).....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BCMA	B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen)
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor)
CD	Cluster of Differentiation
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMD	Extramedulläre Erkrankung (Extramedullary Disease)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire
EORTC QLQ-MY20	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20
EQ-5D VAS	EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, German Modification
Ide-Cel	Idecabtagen vicleucel
IMiD®	Immunmodulator
IPCW	Inverse Probability of Censoring Weighting
ITT	Intent-To-Treat
KI	Konfidenzintervall
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy)
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
n.b.	nicht berechenbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ORR	Gesamtansprechrade (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PI	Proteasominhibitor
PRO	Patient-Reported Outcome
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RPSFT-Modell	Rank Preserving Structural Failure Time Model
RR	Relatives Risiko (Risk Ratio)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Anschrift:	Arnulfstraße 29 80636 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Anschrift:	Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Idecabtagen vicleucel
Handelsname:	Abecma
ATC-Code:	L01XL07
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45356
Pharmazentralnummer (PZN)	PZN 16848643
ICD-10-GM-Code	C90
Alpha-ID	I21328

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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.	19.03.2024	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzung: CD: Cluster of Differentiation		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Behandlung des rezidivierten 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. ^a	18.08.2021
<p>a: Dieses Anwendungsgebiet ist durch das neue Anwendungsgebiet, welches Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist, mit abgedeckt und wird daher abgelöst.</p> <p>Abkürzung: CD: Cluster of Differentiation</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	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.	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin <i>oder</i> • Bortezomib in Kombination mit Dexamethason <i>oder</i> • Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason <i>oder</i> • Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason <i>oder</i> • Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason <i>oder</i> • <u>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</u> <i>oder</i> • Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason <i>oder</i> • <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</u> <i>oder</i> • Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason <i>oder</i> • <u>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</u> <i>oder</i> • <u>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</u> <i>oder</i> • Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. Abkürzung: CD: Cluster of Differentiation</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand am 11.01.2023 statt (Vorgangsnummer 2023-B-283).

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) weist allerdings darauf hin, dass keiner der genannten Wirkstoffe und keine der genannten Kombinationen über eine explizite Zulassung im Anwendungsgebiet (AWG) von Ide-Cel verfügt.

Darüber hinaus fand am 19.04.2023 ein weiteres Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Vorgangsnummer 2023-B-024). Gegenstand der Beratung war unter anderem die Benennung der zVT für erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens **drei** vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators (IMiD[®]), eines Proteasominhibitors (PI) und eines Anti-Cluster of Differentiation (CD)38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Da sich die vorliegende Bewertung auf das neue AWG von Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, 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, bezieht, welches auch spätere Therapielinien mit einschließt, wird im weiteren ausschließlich die in Tabelle 1-6 für diese Population festgelegte zVT herangezogen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Für die Beurteilung des Zusatznutzens sowie die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ide-Cel wurde die randomisierte, kontrollierte Studie KarMMa-3 herangezogen.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ide-Cel gegenüber den etablierten Myelom-Therapien aus Behandlungsarm B und das abgeleitete Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene zusammengefasst.

Tabelle 1 7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt 28.04.2023)

Nutzenkategorie	Ide-Cel vs. Vergleichstherapien		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	
Endpunkt RCT			
Mortalität			
Gesamtüberleben ^a (ITT-Analyse)	HR = 1,012 [0,731; 1,400]	0,5287	nicht belegt
Gesamtüberleben (2-Stage-Weibull-Modell)	HR = 0,685 [0,446; 1,091]	0,0292	
Gesamtüberleben (RPSFT-Modell)	HR = 0,870 [0,581; 1,878]	0,2032	
Gesamtüberleben (IPCW-Methode)	HR = 0,745 [0,509; 1,215]	0,071	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie	Ide-Cel vs. Vergleichstherapien		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	
Endpunkt RCT			
Morbidität			
Gesamtansprechrates (ORR)^a	RR = 1,670 [1,352; 2,063]	<0,0001	erheblich
Komplettes Ansprechen (CR)^a	RR = 8,007 [3,887; 16,495]	<0,0001	
MRD Negativität^{a, b} Sensitivitätslevel 10⁻⁴	RR = 21,260 [7,024; 64,349]	<0,0001	
MRD Negativität^{a, b} Sensitivitätslevel 10⁻⁵	RR = 27,782 [7,220; 106,911]	<0,0001	
MRD Negativität^{a, b} Sensitivitätslevel 10⁻⁶	n.b. ^d	<0,0001	
<i>Progressionsfreies Überleben</i>			
PFS^a	HR = 0,512 [0,404; 0,649]	<0,0001	erheblich
<i>Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responsekriterium 10 Punkte)^a</i>			
Fatigue	HR = 0,84 [0,62; 1,14]	0,260	gering
	Hedges' g = -0,479 [-0,694; -0,265]	<0,001 ^e	
Schmerz	HR = 0,80 [0,59; 1,07]	0,137	nicht belegt
	Hedges' g = -0,403 [-0,617; -0,189]	<0,001 ^e	
Übelkeit und Erbrechen	HR = 1,86 [1,31; 2,62]	<0,001	geringerer
	Hedges' g = -0,274 [-0,487; -0,061]	0,011 ^e	
Dyspnoe	HR = 0,54 [0,39; 0,76]	<0,001	beträchtlich
	Hedges' g = -0,565 [-0,781; -0,349]	<0,001 ^e	
Schlaflosigkeit	HR = 0,64 [0,46; 0,90]	0,010	gering
	Hedges' g = -0,431 [-0,646; -0,217]	<0,001 ^e	
Appetitlosigkeit	HR = 1,62 [1,14; 2,28]	0,006	geringerer
	Hedges' g = -0,203 [-0,415; 0,010]	0,060 ^e	
Obstipation	HR = 0,80 [0,56; 1,14]	0,212	gering
	Hedges' g = -0,419 [-0,634; -0,205]	<0,001 ^e	
Diarrhö	HR = 0,88 [0,62; 1,26]	0,496	nicht belegt
	Hedges' g = -0,171 [-0,384; 0,041]	0,113 ^e	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie	Ide-Cel vs. Vergleichstherapien		Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunkt RCT	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	
<i>Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responsekriterium 10 Punkte)^a</i>			
Krankheitssymptome	HR = 0,67 [0,49; 0,92]	0,015	gering
	Hedges' g = -0,336 [-0,550; -0,123]	0,002 ^e	
Nebenwirkungen	HR = 0,66 [0,47; 0,92]	0,016	beträchtlich
	Hedges' g = -0,711 [-0,929; -0,493]	<0,001 ^e	
<i>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responsekriterium 15 Punkte)^a</i>			
EQ-5D VAS	HR = 0,74 [0,51; 1,08]	0,118	gering
	Hedges' g = 0,652 [0,434; 0,870]	<0,001 ^e	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responsekriterium 10 Punkte)^a</i>			
Allgemeiner Gesundheitszustand	HR = 0,80 [0,58; 1,10]	0,172	gering
	Hedges' g = 0,540 [0,324; 0,755]	<0,001 ^e	
Physische Funktion	HR = 0,70 [0,50; 0,97]	0,030	gering
	Hedges' g = 0,370 [0,156; 0,583]	0,001 ^e	
Rollenfunktion	HR = 0,99 [0,72; 1,36]	0,959	nicht belegt
	Hedges' g = 0,286 [0,073; 0,499]	0,008 ^e	
Kognitive Funktion	HR = 0,59 [0,43; 0,81]	0,001	beträchtlich
	Hedges' g = 0,479 [0,265; 0,694]	<0,001 ^e	
Emotionale Funktion	HR = 0,71 [0,49; 1,03]	0,071	nicht belegt
	Hedges' g = 0,367 [0,154; 0,581]	0,001 ^e	
Soziale Funktion	HR = 1,05 [0,77; 1,43]	0,767	nicht belegt
	Hedges' g = 0,393 [0,180; 0,607]	<0,001 ^e	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie	Ide-Cel vs. Vergleichstherapien		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	
Endpunkt RCT			
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20, Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responsekriterium 10 Punkte)^a</i>			
Zukunftsperspektiven	HR = 0,64 [0,46; 0,89]	0,009	beträchtlich
	Hedges' g = 0,599 [0,382; 0,815]	<0,001 ^e	
Körperbild	HR = 0,70 [0,49; 1,01]	0,055	nicht belegt
	Hedges' g = 0,380 [0,166; 0,593]	<0,001 ^e	
Verträglichkeit			
Jegliche UE^c	HR = 0,80 [0,63; 1,00]	0,0470	signifikanter Vorteil, nicht bewertungsrelevant
Jegliche SUE^c	HR = 0,94 [0,71; 1,25]	0,6830	nicht belegt
Jegliche schwere UE (CTCAE ≥ 3)^c	HR = 1,37 [1,09; 1,73]	0,0071	geringerer
<p>a: Die Auswertung der Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte auf Grundlage der ITT-Population der Studie KarMMa-3.</p> <p>b: MRD-Negativität unabhängig vom Ansprechen</p> <p>c: Die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgte auf Grundlage der behandelten Population der Studie KarMMa-3.</p> <p>d: Risk Ratio nicht berechenbar, da im Behandlungsarm B keine MRD-Negativität beobachtet wurde.</p> <p>e: constrained Longitudinal Data Analysis</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IPCW: Inverse Probability of Censoring Weighting; ITT: Intent-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n.b.: nicht berechenbar; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); PRO: Patient-Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RR: Relatives Risiko; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	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.	beträchtlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzung: CD: Cluster of Differentiation		

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

Mortalität

Aufgrund der Möglichkeit eines Behandlungswechsels sind die Ergebnisse des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) der Intent-to-Treat (ITT)-Analyse verzerrt und lassen keine verlässliche Aussage über den Zusatznutzen von Ide-Cel für diesen Endpunkt zu. Sensitivitätsanalysen, die den Behandlungswechsel berücksichtigen zeigten jedoch über alle Methoden hinweg einen konsistenten Trend für einen Überlebensvorteil zugunsten von Ide-Cel gegenüber dem konventionellen Behandlungsarm.

Zusammenfassend wird auf Basis der KarMMa-3 Studiendaten ein Zusatznutzen für die Mortalität als **nicht belegt** angesehen.

Morbidität

In der Studie KarMMa-3 wurde die Morbidität anhand der Endpunkte zum Ansprechen, des progressionsfreien Überlebens (Progression-free Survival, PFS), der Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 sowie des Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS erhoben.

Ansprechen

Die Effektschätzer weisen für das Ansprechen, insbesondere für das komplette Ansprechen (CR) und die Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD)-Negativität eine Größenordnung auf, die einen deutlichen positiven Effekt von Ide-Cel belegen. Das Erreichen eines Ansprechens durch die Therapie ist besonders im vorliegenden AWG bei dreifach-exponierten und therapierefraktären Patient:innen mit hohem therapeutischen Bedarf als wichtiger Therapieerfolg zu bewerten. Zusätzlich ist das Erreichen von tiefen Remissionen bei einem Großteil der therapierefraktären und bereits progredienten Patient:innen ein bedeutender Aspekt der Behandlung und kann die Symptomatik der Patient:innen entsprechend langanhaltend verbessern. Darüber hinaus ist insbesondere das Erreichen eines CR in Kombination mit einer MRD-Negativität mit einer Verbesserung der klinischen Prognose, des OS und des PFS assoziiert.

Zusammenfassend wird auf Basis der Daten zum Ansprechen daher ein Zusatznutzen von Ide-Cel im Vergleich zum konventionellen Behandlungsarm mit **erheblichem** Ausmaß abgeleitet.

Progressionsfreies Überleben

In der Studie KarMMa-3 zeigt sich für das PFS ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil für Ide-Cel, der aufgrund der Größenordnung als erheblich eingestuft werden kann.

Die deutliche, statistisch signifikante Verlängerung des PFS unter Ide-Cel kann bei dreifach-exponierten Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom als das Erreichen eines der wichtigsten Therapieziele bewertet werden, da dies eine klinisch relevante Verzögerung der Zeit bis zum Progress darstellt.

Zusammenfassend wird auf Basis der Daten zum PFS daher ein Zusatznutzen von Ide-Cel im Vergleich zum konventionellen Behandlungsarm mit **erheblichem** Ausmaß abgeleitet.

Symptomatik

In der Responderanalyse (Responsekriterium 10 Punkte) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20, zeigte sich in vier Subskalen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Krankheitssymptome und Nebenwirkungen) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ide-Cel. Für die Subskalen Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitlosigkeit zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Ide-Cel. Bei zusätzlicher Betrachtung der mittleren Veränderung über den Studienverlauf ergibt sich in zwei weiteren Subskalen (Fatigue und Obstipation) der EORTC-Fragebögen ein statistisch signifikanter und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gemessen anhand von Hedges' g klinisch relevanter Vorteil von Ide-Cel gegenüber dem konventionellen Behandlungsarm.

Zusammenfassend wird auf Basis der Daten für die Symptomatik gemessen anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 daher ein Zusatznutzen von Ide-Cel im Vergleich zum konventionellen Behandlungsarm mit **geringem** Ausmaß abgeleitet.

Gesundheitszustand

Die Responderanalyse (Responsekriterium 15 Punkte) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung im Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Sensitivitätsanalyse unter Verwendung des Responsekriteriums von 10 Punkten zeigte demgegenüber einen statistisch signifikanten Vorteil für Ide-Cel. Ebenfalls einen signifikanten und bemessen an Hedges' g klinisch relevanten Vorteil für Ide-Cel zeigte die mittlere Veränderung im Studienverlauf.

Zusammenfassend wird auf Basis der Daten für den Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS ein Zusatznutzen von Ide-Cel gegenüber dem konventionellen Behandlungsarm mit **geringem** Ausmaß abgeleitet.

In der Gesamtschau zeigte sich für den Endpunkt Morbidität für die Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm eine deutliche Verbesserung und somit ein patient:innenrelevanter Therapieerfolg in den Endpunkten:

- Ansprechen, basierend auf einem statistisch signifikant verbesserten Gesamtansprechen insbesondere in Form des kompletten Ansprechens sowie in tiefen Remissionen mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der MRD-Negativität in allen Sensitivitätsbereichen
- PFS, mit einem signifikant verlängerten PFS und somit einer klinisch relevanten Verzögerung der Zeit bis zur Krankheitsprogression,
- Symptomatik, in Form von statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen in sechs von zehn Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und -MY20,
- Gesundheitszustand, in Form eines statistisch signifikanten Vorteils in der EQ-5D VAS im Studienverlauf.

Zusammenfassend wird für die Nutzenkategorie Morbidität auf Basis der Endpunkte zum Ansprechen, des PFS, der Symptomatik sowie des Gesundheitszustandes ein Zusatznutzen von Ide-Cel im Vergleich zum konventionellen Behandlungsarm mit **beträchtlichem** Ausmaß abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Responderanalyse (Responsekriterium 10 Punkte) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte in drei Subskalen (Physische Funktion, Kognitive Funktion und Zukunftsperspektiven) und die mittlere Veränderung im Studienverlauf gemessen nach Hedges' g in zusätzlich einer Subskala (Allgemeiner Gesundheitszustand) der EORTC-Fragebögen einen statistisch signifikanten Vorteil für Ide-Cel gegenüber dem konventionellen Behandlungsarm.

In der Gesamtschau wird auf Basis der Daten für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 daher ein Zusatznutzen von Ide-Cel im Vergleich zum konventionellen Behandlungsarm mit **beträchtlichem** Ausmaß abgeleitet.

Verträglichkeit

Für Ide-Cel zeigte sich insgesamt ein für eine Chimäre Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR)-T-Zelltherapie erwartbares, bekanntes und handhabbares Sicherheitsprofil, ohne neue Sicherheitssignale. Bezüglich des Eintretens spezifischer UE zeigten sich im Vergleich Vorteile und Nachteile sowohl für den Behandlungsarm mit Ide-Cel als auch für den konventionellen Behandlungsarm. In Bezug auf die Gesamtraten zum Auftreten eines UE ergaben sich für jegliche UE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel gegenüber dem konventionellen Behandlungsarm, für SUE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen und für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ide-Cel, welcher jedoch vorwiegend auf CAR-T-Zelltherapie assoziierten Nebenwirkungen beruht wie z.B. dem Zytokin-Freisetzungssyndrom. Bei den präspezifizierten unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI), die unter einer CAR-T-Zelltherapie zu erwarten sind aber überwiegend gut behandelt werden können, zeigte die Neurologische Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3) und das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3) statistisch signifikante Unterschiede. Alle weiteren UESI, insbesondere sekundäre Primärtumore (Second Primary Malignancies, SPM), traten in beiden Behandlungsarmen in einem vergleichbar geringen Ausmaß auf.

Zusammenfassend kann die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen unter Ide-Cel und im konventionellen Behandlungsarm als grundsätzlich vergleichbar angesehen werden.

Auf Basis der Daten für die Verträglichkeit ist ein Zusatznutzen von Ide-Cel gegenüber dem konventionellen Behandlungsarm daher **nicht belegt**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend lässt sich auf Basis der vorgelegten Evidenz, in Form der randomisierten und kontrollierten Phase III-Studie KarMMa-3, ein Zusatznutzen von Ide-Cel gegenüber den konventionellen Myelom-Therapien des konventionellen Behandlungsarms ableiten und quantifizieren. Für Ide-Cel zeigt sich für erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, 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, gegenüber dem konventionellen Behandlungsarm in der patient:innenrelevanten Endpunktkategorie

- **Mortalität:** kein statistisch signifikanter Unterschied in der bedingt durch den möglichen Behandlungswechsel verzerrten ITT-Analyse bzw. ein Trend für einen Überlebensvorteil zugunsten von Ide-Cel basierend auf den adjustierten Sensitivitätsanalysen, und somit ein *nicht belegter Zusatznutzen*,
- **Morbidität:** eine deutliche, statistisch signifikante Verbesserung im Ansprechen, insbesondere im kompletten Ansprechen und der MRD-Negativität, ein signifikant verlängertes PFS, sowie ein signifikanter Vorteil in sechs Subskalen in der Symptomatik und im Gesundheitszustand gegenüber den konventionellen Vergleichstherapien und somit insgesamt ein *beträchtlicher Zusatznutzen* hinsichtlich der Morbidität der Patient:innen,
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:** ein statistisch signifikanter Vorteil für Patient:innen in vier Subskalen der EORTC-Fragebögen gegenüber den konventionellen Vergleichstherapien und somit ein *beträchtlicher Zusatznutzen* hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,
- **Verträglichkeit:** ein für eine CAR-T-Zelltherapie erwartbares, bekanntes und gut handhabbares Sicherheitsprofil ohne neue Sicherheitssignale. Insgesamt zeigte sich hinsichtlich der Verträglichkeit somit ein *nicht belegter Zusatznutzen*.

In der Gesamtschau der hier dargelegten Daten aus der randomisierten und kontrollierten Phase III-Studie KarMMa-3 ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen für Ide-Cel gegenüber den konventionellen Vergleichstherapien.

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

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

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

Das Multiple Myelom ist eine seltene Krebserkrankung des Knochenmarks. Die ersten Symptome sind heterogen und unspezifisch und umfassen Leistungsminderung, Schwäche, Fatigue und Knochenschmerzen. Mit fortschreitender Erkrankung nehmen die krankheits- und therapiebedingten Symptome zu, die mit einer erheblichen Minderung der Lebensqualität der Patient:innen einhergehen und letztlich zum Tod führen.

Trotz der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen stellt das Multiple Myelom aufgrund seiner Komplexität und zytogenetischen Heterogenität weiterhin eine nicht heilbare Erkrankung dar. Selbst nach anfänglichen Komplettremissionen treten im Laufe der Erkrankung unweigerlich Rezidive auf, die eine Vielzahl von Therapielinien erfordern, um die Krankheitsaktivität zu kontrollieren. In der fortschreitenden Erkrankung nimmt die Häufigkeit und Tiefe des Ansprechens auf eine Salvage-Therapie deutlich ab. Die Zeit zwischen den wiederkehrenden Rezidiven verkürzt sich, was eine zunehmende Schädigung der Endorgane nach sich zieht und letztendlich mit einer verkürzten Überlebenszeit assoziiert ist.

Die Zielpopulation von Ide-Cel umfasst Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators (IMiD[®]), eines Proteasominhibitors (PI) und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Es handelt sich dabei um ein stark vorbehandeltes Patient:innenkollektiv, welches ebenfalls Patient:innen mit Hochrisiko-Zytogenetik und Extramedullärer Erkrankung sowie therapierefraktärer Erkrankung umfasst, für die die Prognose weiterhin sehr schlecht ist und kein Therapiestandard besteht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Einführung der Substanzklassen der IMiD[®], der PI und der Anti-CD38-Antikörper zur Behandlung des Multiplen Myeloms hat zu einer deutlichen Verbesserung der Krankheitskontrolle geführt und die Prognose für die Patient:innen wesentlich verbessert, dennoch kommt es unweigerlich zum Fortschreiten der Erkrankung. Patient:innen die bereits mit je einem Wirkstoff aus den drei Hauptsubstanzklassen, der IMiD[®] der PI und der Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden, gelten als dreifach-exponiert und haben eine besonders ungünstige Prognose. Für Patient:innen die refraktär gegenüber allen drei Hauptsubstanzklassen (dreifach-refraktär) sind, sind die Therapieoptionen für einen Substanzklassenwechsel nicht mehr gegeben und kein Therapiestandard verfügbar. Analysen aus der klinischen Praxis zeigen, dass Patient:innen die bereits dreifach-exponiert sind, mit mehr als 90 verschiedenen konventionellen Therapieoptionen behandelt wurden, was das Fehlen eines Therapiestandards und die Herausforderung in dieser Situation verdeutlicht. Auf Grund des frühen Einsatzes von Therapien als Dreifach- und Vierfachkombination, welche die oben genannten Hauptsubstanzklassen enthalten, wächst die Population der dreifach-exponierte Patient:innen mit hohem therapeutischen Bedarf bereits in frühen Therapielinien nachweisbar an.

Ide-Cel ist die erste zugelassene CAR-T-Zelltherapie für die Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms. Der innovative Wirkmechanismus von Ide-Cel sowie die hohe Spezifität gegen B-Zell-Reifungsantigene (B-Cell Maturation Antigen, BCMA) ermöglichen eine Wirksamkeit bei Patient:innen in allen Stadien der Erkrankung, ungeachtet der klonalen Heterogenität des Tumors. Aufgrund des CAR T-spezifischen Wirkmechanismus können bestehende Wirkstoff-Resistenzen überwunden werden. Somit kann auch bei dreifach-exponierten Patient:innen mit bestehenden Therapieresistenzen, bei denen konventionelle Therapien kein (ausreichendes) Ansprechen mehr erzielen, ein neues tiefes und langanhaltendes Ansprechen erreicht werden. Gleichzeitig kann Ide-Cel mit nur einer Infusion eine langanhaltende, therapiefreie Zeit und damit eine Erhaltung der Lebensqualität erreichen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	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.	4.875 – 5.240
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzung: CD: Cluster of Differentiation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	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.	Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, 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.	Beträchtlich	4.875 – 5.240
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	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.	351.351,53 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
B	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.	Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit progressivem Multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 27.074,96 € - 54.364,10 € <u>Folgejahre:</u> 54.364,10 €
B	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.	Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit progressivem Multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 4.480,19 € - 8.960,38 € <u>Folgejahre:</u> -
B	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.	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Multiplere Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 875,71 € <u>Folgejahre:</u> 769,99 €
B	Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens	Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 111.296,01 € <u>Folgejahre:</u> 111.288,31 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
	zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.		Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.	
B	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.	Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Multipl. Myelom bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 92.313,37 € - 92.316,07 € <u>Folgejahre:</u> 80.069,74 € - 80.072,44 €
B	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.	Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 201.633,20 € - 201.635,95 € <u>Folgejahre:</u> 189.161,59 € - 189.164,34 €
B	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	Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>Behandlungsjahr:</u> 84.830,89 € <u>Folgejahre:</u> 61.186,19 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
	eine Krankheitsprogression gezeigt haben.			
B	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.	Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 171.546,99 € <u>Folgejahre:</u> 173.670,69 €
B	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.	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 135.937,07 € - 135.940,21 € <u>Folgejahre:</u> 78.619,88 € - 78.622,63 €
B	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.	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 139.825,06 € - 139.828,20 € <u>Folgejahre:</u> 79.357,36 € - 79.360,11 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
B	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.	Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 250.343,38 € - 250.346,52 € <u>Folgejahre:</u> 190.000,24 € - 190.002,99 €
B	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.	Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason	Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 200.593,38 € - 200.596,08 € <u>Folgejahre:</u> 194.198,39 € - 194.201,09 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Ide-Cel sind in der aktuellen Fachinformation von Abecma[®] beschrieben.

Die Abecma[®]-Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal eingeleitet und überwacht werden, das über Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen verfügt und das in der Anwendung von Abecma[®] und im Management von Patient:innen, die mit Abecma[®] behandelt werden, geschult ist.

Abecma[®] muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden.

Vor der Infusion von Abecma[®] müssen mindestens eine Dosis Tocilizumab zur Anwendung bei Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS) sowie eine Notfallausrüstung verfügbar sein. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von acht Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben.

Dosierung und Art der Anwendung

Abecma[®] ist nur für die autologe Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die Behandlung besteht aus einer einzelnen Dosis einer Dispersion mit CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zur Infusion in einem oder mehreren Infusionsbeutel/n. Die Zieldosis beträgt 420×10^6 CAR-positiv lebensfähige T-Zellen innerhalb eines Bereichs von 260 bis 500×10^6 CAR-positiv lebensfähigen T-Zellen.

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)

Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy, LDC), bestehend aus Cyclophosphamid $300 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ intravenös (i.v.) und Fludarabin $30 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ i.v., soll über drei Tage verabreicht werden. Für Informationen zur Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion siehe die Fachinformationen von Cyclophosphamid und Fludarabin.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abecma[®] ist zwei Tage bis maximal neun Tage nach Abschluss der LDC zu verabreichen. Die Verfügbarkeit von Abecma[®] muss vor Beginn der LDC bestätigt sein. Bei einer Verzögerung der Abecma-Infusion von mehr als 9 Tagen sollte Patient:innen vor dem Erhalt von Abecma[®] erneut mit einer LDC behandelt werden, wenn seit der letzten LDC mindestens 4 Wochen verstrichen sind.

Prämedikation

Es wird etwa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Abecma[®] eine Prämedikation mit Paracetamol (500 mg bis 1.000 mg oral) und Diphenhydramin (12,5 mg i.v. oder 25 mg bis 50 mg oral) oder einem anderen H1-Antihistaminikum empfohlen, um die Möglichkeit einer Infusionsreaktion zu reduzieren.

Die prophylaktische Anwendung von systemischen Kortikosteroiden ist zu vermeiden, da die Anwendung die Aktivität von Abecma[®] beeinträchtigen kann. Therapeutische Dosen von Kortikosteroiden sollten 72 Stunden vor Beginn der LDC und nach der Abecma[®]-Infusion vermieden werden, außer zur Behandlung von CRS, neurologischen Toxizitäten und anderen lebensbedrohlichen Notfällen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Überwachung nach der Infusion

- Die Patient:innen sollten für die ersten 10 Tage nach der Infusion durch das qualifizierte Behandlungszentrum auf Anzeichen und Symptome eines CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden.
- Im Anschluss an die ersten zehn Tage nach der Infusion sollte der oder die Patient:in nach Ermessen des ärztlichen Fachpersonals überwacht werden.
- Die Patient:innen sollten angewiesen werden, für mindestens vier Wochen nach der Infusion in der Nähe (bis zu zwei Stunden Anfahrt) des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben.

Art der Anwendung

Abecma[®] ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthält besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Abecma[®] u. a. in Bezug auf rasche Krankheitsprogression, Gründe für einen Aufschub der Behandlung, autologe Anwendung, Begleiterkrankungen, Pathologie des zentralen Nervensystems, vorherige allogene Stammzelltransplantation, vorherige Behandlung mit einer gegen BCMA gerichteten Therapie, CRS, neurologische Nebenwirkungen, länger anhaltende Zytopenie sowie Infektionen und febrile Neutropenie.