

Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom, ≥ 2 Vortherapien)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-35

Version: 1.0

Stand: 27.06.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1816

DOI: 10.60584/A24-35

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom, ≥ 2 Vortherapien) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.04.2024

Interne Projektnummer

A24-35

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-35>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom, ≥ 2 Vortherapien); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-35>.

Schlagwörter

Idecabtagen Vicleucel, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT03651128

Keywords

Idecabtagene Vicleucel, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT03651128

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Hans Josef van Lier.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und Plasmozytom / Multiples Myelom NRW für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie Plasmozytom / Multiples Myelom NRW waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Can Ünal
- Anna-Katharina Barnert
- Tobias Effertz
- Reza Fathollah-Nejad
- Simone Heß
- Philip Kranz
- Sabine Ostlender
- Anke Schulz

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Idecabtagen vicleucel ist indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Idecabtagen vicleucel gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.04.2024 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und war in seiner Erstzulassung für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zugelassen, die mindestens 3 vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg. 3 Wochen (19.03.2024) nach der Einreichung des Dossiers für das Anwendungsgebiet der Erstzulassung wurde das Anwendungsgebiet von Idecabtagen vicleucel auf Patientinnen und Patienten erweitert, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Diese Zulassungserweiterung umfasst somit auch das Anwendungsgebiet der Erstzulassung. Der pU hat daraufhin ein neues Dossier für das gesamte Anwendungsgebiet von Idecabtagen vicleucel eingereicht, welches die Grundlage für die vorliegende Bewertung darstellt. Das Verfahren zum Anwendungsgebiet der Erstzulassung wurde daraufhin eingestellt [1].

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag,

Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.18
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.22
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.33
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.34
I 6 Literatur	I.38
I Anhang A Suchstrategien.....	I.40
I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie	I.41
I Anhang C Kaplan-Meier-Kurve zu Fatigue	I.47
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.48

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel.....	I.7
Tabelle 3: Idecabtagen vicleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.15
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel.....	I.19
Tabelle 5: Idecabtagen vicleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.34
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. Vergleichstherapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd	I.41
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. Vergleichstherapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd	I.43
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. Vergleichstherapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd	I.46

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung der geplanten Erhebungszeitpunkte für die patientenberichteten Endpunkte in der Studie KarMMa-3	I.29
Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Fatigue des EORTC-QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	I.47

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DPd	Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
DVd	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EORTC QLQ-MY20	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20
EPAR	European Public Assessment Report
EPd	Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IMWG	International Myeloma Working Group
IRC	Independent Response Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRd	Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
Kd	Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PRO-SAP	statistischer Analyseplan für patientenberichtete Endpunkte
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Idecabtagen vicleucel gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.04.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Idecabtagen vicleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-Cluster-of-Differentiation(CD38)-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die 2 bis 3 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper	<p>eine patientenindividuelle Therapie^b unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^{c, d} ▪ Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason^{d, e} ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason <p>unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien</p>
2	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper	<p>eine patientenindividuelle Therapie^b unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^{c, d} ▪ Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason^{d, e} ▪ Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason^f ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason^f ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin^f ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason^f ▪ Daratumumab Monotherapie^g ▪ Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason^g ▪ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison^g <p>unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien^{h, i}</p>

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie ein Kriterium der patientenindividuellen Therapie dar. Diesbezüglich wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Nicht-Eignung einer Wiederbehandlung mit den Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen der Vortherapie als Progression der Erkrankung unter der jeweiligen Vortherapie bzw. eine Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen Vortherapie von weniger als 12 Monaten definiert. Entsprechend kann für Patientinnen und Patienten mit rezidivierter Erkrankung, welche ein Ansprechen in Form eines CR, eines VGPR und eines PR von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Vortherapie aufweisen, auch eine Therapie unter Verwendung der in der Vortherapie eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eine geeignete Behandlungsoption darstellen.</p> <p>c. nur für Patientinnen und Patienten, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind</p> <p>d. Der Einsatz der Kombination im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ist basierend auf der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien entsprechend der angegebenen Einschränkungen darzulegen.</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind</p> <p>f. nur für mind. doppelt-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>g. nur für mind. dreifach-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>h. Gemäß G-BA soll die Nicht-Eignung einer Triplet- bzw. Duplett-Therapie anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet werden.</p> <p>i. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden. Eine Best supportive Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; CR: komplettes Ansprechen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PR: partielles Ansprechen; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen</p>		

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde am 26.03.2024 vom G-BA – kurz vor der Einreichung des Dossiers durch den pU – entsprechend Tabelle 2 angepasst. Im vorliegenden Dossier weicht der pU folglich von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und folgt der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 11.01.2023, in der nur 1 Fragestellung für das gesamte Anwendungsgebiet definiert wurde. Für diese Fragestellung bestand die damalige zweckmäßige Vergleichstherapie aus einer Auswahl von mehreren gleichermaßen zweckmäßigen Wirkstoffkombinationen aus einem monoklonalen Antikörper, einem Immunmodulator und einem Proteasom-inhibitor mit Dexamethason oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin.

Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA am 26.03.2024 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Für keine der beiden vom G-BA benannten Fragestellungen liegen im Dossier des pU geeignete Daten vor. Dies ist allerdings nicht allein durch die kurzfristige Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA und die damit verbundene Nichtumsetzung durch den pU begründet. Die Bewertung erfolgt nachfolgend gemeinsam für beide vom G-BA benannten Fragestellungen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) KarMMa-3 identifiziert, in die für die beiden Fragestellungen jeweils potenziell relevante Teilpopulationen eingeschlossen wurden.

Mit der RCT KarMMa-3 liegt eine potenziell relevante Studie zur Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel vor. Im Dossier des pU liegen jedoch keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor. Dies ist zum einen darin begründet, dass die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die beiden Fragestellungen mit den im Dossier vorliegenden Informationen nicht beurteilt werden kann. Zum anderen sind die vorgelegten Daten zu den Endpunkten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Dies wird im Folgenden begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU legt Auswertungen für die Gesamtpopulation der Studie KarMMa-3 vor und leitet auf dieser Basis einen Zusatznutzen für das gesamte Anwendungsgebiet von Idecabtagen vicleucel ab. Die Studie KarMMa-3 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Idecabtagen vicleucel gegenüber einer Therapie nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes unter Berücksichtigung des letzten Therapieregimes unter Auswahl von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd), Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVd), Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (IRd), Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd) oder Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (EPd) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom.

In die Studie KarMMa-3 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom mit 2 bis 4 vorangegangenen Therapien und einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten im Rahmen ihrer vorangegangenen Therapien mit Daratumumab, einem Proteasominhibitor und einem Immunmodulator für mindestens 2 aufeinanderfolgende Zyklen behandelt worden sein, und ihre Erkrankung musste unter der letzten Therapie refraktär gewesen sein. Nur Patientinnen und Patienten, für die eine der im Kontrollarm angebotenen Therapieoptionen (DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd)

durch die Prüferärztin oder den Prüferarzt als geeignet eingeschätzt wurden, konnten in die Studie eingeschlossen werden.

Insgesamt wurden 386 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Idecabtagen vicleucel (N = 254) oder einer Vergleichstherapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (N = 132) randomisiert. Insgesamt hatten 261 (68 %) Patientinnen und Patienten 2 bis 3 sowie 125 (32 %) Patientinnen und Patienten 4 vorangegangene Therapien.

Die Behandlung mit Idecabtagen vicleucel entsprach weitestgehend den Vorgaben der Fachinformation. Innerhalb von 7 Tagen nach Randomisierung erfolgte die unstimulierte Leukapherese gefolgt von einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. In der Zeit zwischen Leukapherese und der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion konnten die Patientinnen und Patienten bei Bedarf eine Myelom-Brückentherapie zur Krankheitskontrolle erhalten. Die letzte Dosis der Brückentherapie musste mindestens 14 Tage vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion verabreicht worden sein.

Die Behandlungen mit den jeweiligen Wirkstoffkombinationen im Kontrollarm erfolgte ebenfalls jeweils weitestgehend gemäß den entsprechenden Fachinformationen.

Patientinnen und Patienten des Kontrollarms konnten ab Amendment 2 des Studienprotokolls vom 17.12.2019 nach einer Krankheitsprogression (festgestellt durch ein Independent Response Committee [IRC] gemäß International-Myeloma-Working-Group[IMWG]-Kriterien) und bei Eignung auf Anfrage der Prüferärztin oder des Prüferarztes auf eine Therapie mit Idecabtagen vicleucel wechseln und konnten bis zur Infusion eine Brückentherapie zur Stabilisierung ihrer Erkrankung erhalten.

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

Vorgehen des pU

Der pU legt, entsprechend der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, für alle patientenrelevante Endpunkte Auswertungen zur Gesamtpopulation vor und zieht die Studie KarMMa-3 für das gesamte Anwendungsgebiet ohne Unterteilung der vom G-BA vorgegebenen Fragestellungen heran. In der Studie KarMMa-3 liegen sowohl für Fragestellung 1 (2 bis 3 Vortherapien) als auch für Fragestellung 2 (≥ 4 Vortherapien) des G-BA potenziell relevante Teilpopulationen vor. Informationen u. a. zu Patientencharakteristika, endpunktspezifischen Beobachtungsdauern oder Rücklaufquoten von patientenberichteten Fragebogen für die jeweilige Teilpopulation liegen nicht vor.

Zur Beurteilung einer ausreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlen für beide Fragestellungen relevante Informationen. Dies ist durch die kurzfristige Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor der Dossiereinreichung zu erklären. Zur Beurteilung der Umsetzung der geltenden zweckmäßigen Vergleichstherapie sind diese Informationen jedoch erforderlich. Unabhängig davon sind die vorgelegten Auswertungen zu den Endpunkten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie KarMMa-3 nicht beurteilbar

Der G-BA hat für beide Fragestellungen als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien festgelegt. Für Fragestellung 2 ist gemäß G-BA zusätzlich der Allgemeinzustand zu berücksichtigen. Je nach Fragestellung kommen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie mehrere Dreifach- und Zweifachkombinationen oder Monotherapien infrage. Eine Einschränkung der Therapieoptionen im Rahmen einer direkt vergleichenden Studie ist dabei gemäß Hinweisen des G-BA zu begründen.

In die Studie KarMMa-3 wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 als auch mit 4 Vortherapien eingeschlossen, wobei ohne eine Analyse entsprechend der 2 Fragestellungen der geltenden zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU unklar ist, in welchen weiteren Patientencharakteristika sich diese Patientinnen und Patienten ggf. unterscheiden. Bei den in der Studie KarMMa-3 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten handelt es sich jedoch allein aufgrund der unterschiedlichen Anzahl an Vortherapien um ein heterogenes Patientenkollektiv, was bei der Wahl der Vergleichstherapie berücksichtigt werden muss. In der Studie KarMMa-3 standen den Prüferärztinnen und Prüferärzten mit DPd, DVd, IRd, Kd und EPd unabhängig von der Anzahl der Vortherapien sowie weiterer patientenindividueller Faktoren 5 Wirkstoffkombinationen zur Verfügung, die unter den im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie gelisteten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für beide Fragestellungen aufgeführt sind. Zwar sollten entsprechend der Einschlusskriterien in die Studie nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, für die eine der 5 Wirkstoffkombinationen eine geeignete Therapieoption darstellte. Aus den im Dossier vorliegenden Informationen geht jedoch nicht hervor, anhand welcher patientenindividuellen Kriterien die Auswahl für eine der 5 Therapieoptionen getroffen wurde. Aus den Angaben des pU im Dossier geht lediglich hervor, dass bei der Wahl der Vergleichstherapie als alleiniges Kriterium die Refraktärität in der letzten vorhergehenden Therapielinie beachtet wurde und entsprechend eine andere Wirkstoffkombination gewählt werden sollte. Im vorliegenden Anwendungsgebiet hängt die Therapiewahl von mehreren patientenindividuellen Faktoren

ab, sodass ohne weitere Angaben nicht beurteilt werden kann, ob die Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 und 2 eine patientenindividuelle Therapie entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhielten.

Unabhängig von den fehlenden Angaben zu den Teilpopulationen für die Fragestellung 1 und 2 entspricht die gewählte Therapie im Vergleichsarm auf Basis der Angaben zur Gesamtpopulation für einen Teil der Patientinnen und Patienten nicht den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie und den Empfehlungen der S3-Leitlinie. Wie sich diese Patientinnen und Patienten auf die beiden Fragestellungen verteilen, ist unklar. So ist zum Beispiel ohne Kenntnis weiterer patientenindividueller Faktoren, wie Dauer des Ansprechens in vorangegangenen Therapien, Komorbiditäten oder Verträglichkeit, die Gabe von DPd oder DVd zumindest nicht für alle Patientinnen und Patienten anhand der vorliegenden Informationen nachvollziehbar.

Zusammenfassung

Auf Basis der vorliegenden Informationen kann nicht beurteilt werden, ob die im Kontrollarm eingesetzten Therapieoptionen für alle Patientinnen und Patienten der Studie KarMMa-3 eine adäquate Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie für Fragestellung 1 und 2 unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und zusätzlich bei Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien des Allgemeinzustands darstellt. Grundsätzlich wäre auf Basis der vorliegenden Multikomparatorstudie KarMMa-3 denkbar, dass sich Aussagen jeweils für eine Teilpopulation der beiden Fragestellungen treffen lassen, für die die Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd und EPd eine adäquate patientenindividuelle Therapie darstellt.

Auswertungen des pU zu den Endpunkten der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen

Unabhängig von den fehlenden Auswertungen für Fragestellung 1 und 2 sowie der unklaren Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie KarMMa-3, liegen für die Endpunkte der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen keine geeigneten Daten vor. Dies wird im Folgenden erläutert.

Anmerkungen zu den Endpunkten der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der Studie KarMMa-3 wurden die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20 (QLQ-MY20) sowie der Gesundheitszustand mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.

Fehlende Erhebung von patientenberichteten Endpunkten in relevanten Abschnitten der CAR-T-Zell-Therapie

In der Studie KarMMa-3 unterscheiden sich die Behandlungsschemata zwischen den Studienarmen. Im Kontrollarm kann die Therapie unmittelbar nach der Randomisierung eingeleitet werden. Im Interventionsarm müssen hingegen im Vorfeld Idecabtagen vicleucel hergestellt sowie eine Leukapherese und eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchgeführt werden. Häufig erhalten die Patientinnen und Patienten in diesem Zeitraum eine optionale Brückentherapie zur Krankheitskontrolle. Die Leukapherese, Brückentherapie und Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sind als Teil des Therapiekonzepts zu sehen und sollten daher in der Erhebung der patientenberichteten Endpunkte berücksichtigt werden.

Im Interventionsarm wurden die patientenberichteten Endpunkte nach der Randomisierung erst wieder innerhalb von 3 Tagen vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erhoben, dann am Tag der Infusion von Idecabtagen vicleucel und anschließend monatlich. Durch die Erhebungszeitpunkte für die patientenberichteten Endpunkte wurden im Interventionsarm die Leukapherese und Brückentherapie sowie der unmittelbare Zeitraum nach der Infusion mit Idecabtagen vicleucel nicht abgedeckt. Im Gegensatz dazu wurde im Kontrollarm bereits mit Beginn des 1. Therapiezyklus mit den Post-Baseline-Erhebungen begonnen. Eine Verschlechterung kann im Interventionsarm durch die verzögerte Erhebung zum Zeitpunkt der Lymphozytendepletion erst deutlich später als im Kontrollarm beobachtet werden. Insgesamt sind die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten aufgrund des Erhebungsschemas daher nicht sinnvoll interpretierbar.

Anmerkungen zu den Endpunkten der Nebenwirkungen

Berücksichtigung von selektiv erhobenen UEs, die über den Progress hinaus erfasst wurden, ist nicht sachgerecht

In der Studie KarMMa-3 wurden unerwünschte Ereignisse (UEs), schwerwiegende UEs (SUEs) und schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) in beiden Armen ab dem Erhalt der Einverständniserklärung unabhängig vom Progress oder Abbruch der Behandlung für mindestens 6 Monate nach der Infusion mit Idecabtagen vicleucel oder der 1. Gabe der Vergleichstherapie beobachtet. Ab Monat 7 wurden nur noch SUEs, schwere UEs sowie einige vom pU präspezifizierte spezifische UEs bis zu 28 Tage nach Krankheitsprogression beobachtet. Anschließend wurden in beiden Behandlungsarmen bis zum Studienende SUEs, schwere UEs und spezifische UEs nur noch erfasst, wenn diese durch die Prüferinnen und Prüfer auf eine Behandlung mit der Studienmedikation zurückgeführt wurden. Patientinnen und Patienten im Kontrollarm, die nach einer Krankheitsprogression Idecabtagen vicleucel als Folgetherapie erhielten, wurden allerdings zusätzlich für 3 Monate nach der Infusion von Idecabtagen vicleucel für alle UEs beobachtet.

Der pU legt Ereigniszeitanalysen vor, in denen alle in der Studie erhobenen Ereignisse berücksichtigt werden. Dieses Vorgehen ist aus 2 Gründen nicht sachgerecht. Zum einen werden im Kontrollarm alle Ereignisse unter einer Folgetherapie mit Idecabtagen vicleucel in den Auswertungen auch über Monat 6 hinaus berücksichtigt, wohingegen Ereignisse unter anderen Folgetherapien im Kontrollarm bzw. aller Folgetherapien im Interventionsarm nur bis Monat 6 systematisch erhoben wurden und in die Auswertungen eingehen. Zum anderen werden in den Auswertungen auch UEs berücksichtigt, die nach den ersten 6 Monaten und dem dann eintretenden Progress zuzüglich 28 Tage auftraten, sofern die Prüferärztinnen und Prüferärzte einen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation feststellten.

Es kann nicht abgeschätzt werden, inwiefern sich die beiden beschriebenen Aspekte auf die Ergebnisse der Endpunkte zu Nebenwirkungen auswirken. Insgesamt sind die vorgelegten Auswertungen daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung auf Basis der vorliegenden Informationen derzeit keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Idecabtagen vicleucel.

Tabelle 3: Idecabtagen vicleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die 2 bis 3 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper	<p>eine patientenindividuelle Therapie^b unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^{c, d} ▪ Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason^{d, e} ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Idecabtagen vicleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
2	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper	<p>eine patientenindividuelle Therapie^b unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^{c, d} ▪ Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason^{d, e} ▪ Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason^f ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason^f ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin^f ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason^f ▪ Daratumumab Monotherapie^g ▪ Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason^g ▪ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison^g <p>unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien^{h, i}</p>	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Idecabtagen vicleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie ein Kriterium der patientenindividuellen Therapie dar. Diesbezüglich wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Nicht-Eignung einer Wiederbehandlung mit den Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen der Vortherapie als Progression der Erkrankung unter der jeweiligen Vortherapie bzw. eine Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen Vortherapie von weniger als 12 Monaten definiert. Entsprechend kann für Patientinnen und Patienten mit rezidivierter Erkrankung, welche ein Ansprechen in Form eines CR, eines VGPR und eines PR von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Vortherapie aufweisen, auch eine Therapie unter Verwendung der in der Vortherapie eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eine geeignete Behandlungsoption darstellen.</p> <p>c. nur für Patientinnen und Patienten, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind</p> <p>d. Der Einsatz der Kombination im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ist basierend auf der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien entsprechend der angegebenen Einschränkungen darzulegen.</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind</p> <p>f. nur für mind. doppelt-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>g. nur für mind. dreifach-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>h. Gemäß G-BA soll die Nicht-Eignung einer Triplet- bzw. Duplett-Therapie anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet werden.</p> <p>i. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden. Eine Best supportive Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; CR: komplettes Ansprechen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PR: partielles Ansprechen; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2022 ab. Dort hatte der G-BA für die Fragestellung erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 3 vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Idecabtagen vicleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-Cluster-of-Differentiation(CD)38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die 2 bis 3 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper	eine patientenindividuelle Therapie ^b unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^{c, d} ▪ Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason^{d, e} ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien
2	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper	eine patientenindividuelle Therapie ^b unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^{c, d} ▪ Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason^{d, e} ▪ Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason^f ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason^f ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin^f ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason^f ▪ Daratumumab Monotherapie^g ▪ Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason^g ▪ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison^g unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien ^{h, i}

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie ein Kriterium der patientenindividuellen Therapie dar. Diesbezüglich wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Nicht-Eignung einer Wiederbehandlung mit den Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen der Vortherapie als Progression der Erkrankung unter der jeweiligen Vortherapie bzw. eine Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen Vortherapie von weniger als 12 Monaten definiert. Entsprechend kann für Patientinnen und Patienten mit rezidivierter Erkrankung, welche ein Ansprechen in Form eines CR, eines VGPR und eines PR von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Vortherapie aufweisen, auch eine Therapie unter Verwendung der in der Vortherapie eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eine geeignete Behandlungsoption darstellen.</p> <p>c. nur für Patientinnen und Patienten, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind</p> <p>d. Der Einsatz der Kombination im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ist basierend auf der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien entsprechend der angegebenen Einschränkungen darzulegen.</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind</p> <p>f. nur für mind. doppelt-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplet-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>g. nur für mind. dreifach-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>h. Gemäß G-BA soll die Nicht-Eignung einer Triplet- bzw. Duplett-Therapie anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet werden.</p> <p>i. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden. Eine Best supportive Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; CR: komplettes Ansprechen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PR: partielles Ansprechen; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen</p>		

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde am 26.03.2024 vom G-BA – kurz vor der Einreichung des Dossiers durch den pU – entsprechend Tabelle 4 angepasst. Im vorliegenden Dossier weicht der pU folglich von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und folgt der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 11.01.2023, in der nur 1 Fragestellung für das gesamte Anwendungsgebiet definiert wurde. Für diese Fragestellung bestand die damalige zweckmäßige Vergleichstherapie aus einer Auswahl von mehreren gleichermaßen zweckmäßigen Wirkstoffkombinationen aus einem monoklonalen Antikörper, einem Immunmodulator und einem Proteasom-inhibitor mit Dexamethason oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin.

Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA am 26.03.2024 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Für keine der beiden vom G-BA benannten Fragestellungen liegen im Dossier des pU geeignete Daten vor. Dies ist allerdings nicht allein durch die kurzfristige Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA und die damit verbundene Nichtumsetzung durch den pU begründet. Die Bewertung erfolgt nachfolgend gemeinsam für beide vom G-BA benannten Fragestellungen (siehe Kapitel I 3 bis I 5).

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Idecabtagen vicleucel (Stand zum 01.02.2024)
- bibliografische Recherche zu Idecabtagen vicleucel (letzte Suche am 01.02.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Idecabtagen vicleucel (letzte Suche am 01.02.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Idecabtagen vicleucel (letzte Suche am 15.02.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Idecabtagen vicleucel (letzte Suche am 11.04.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) KarMMa-3 [3-9] identifiziert. In der Studie KarMMa-3 wurden Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom mit 2 bis 4 Vortherapien eingeschlossen. Dementsprechend sind potenziell jeweils Teilpopulationen der Studie KarMMa-3 für die beiden Fragestellungen relevant (siehe Tabelle 4).

Mit der RCT KarMMa-3 liegt eine potenziell relevante Studie zur Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel vor. Im Dossier des pU liegen jedoch keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor. Dies ist zum einen darin begründet, dass die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die beiden Fragestellungen mit den im Dossier vorliegenden Informationen nicht beurteilt werden kann. Zum anderen sind die vorgelegten Daten zu den Endpunkten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Im Folgenden werden zunächst die Studie und die Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beschrieben. Darüber hinaus wird die fehlende Eignung der mit dem Dossier vorgelegten Daten in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen für die Nutzenbewertung beschrieben.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU legt Auswertungen für die Gesamtpopulation der Studie KarMMa-3 vor und leitet auf dieser Basis einen Zusatznutzen für das gesamte Anwendungsgebiet von Idecabtagen vicleucel ab. Die Studie KarMMa-3 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Idecabtagen vicleucel gegenüber einer Therapie nach Ermessen der Prüferärztin oder des

Prüfarztes unter Berücksichtigung des letzten Therapieregimes unter Auswahl von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd), Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVd), Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (IRd), Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd) oder Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (EPd) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom. Die Charakterisierung der Studie ist ergänzend in I Anhang B dargestellt.

In die Studie KarMMa-3 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom mit 2 bis 4 vorangegangenen Therapien und einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 eingeschlossen. Dabei wurde eine Induktionstherapie mit oder ohne einer darauffolgenden Stammzelltransplantation und mit oder ohne Erhaltungstherapie als 1 Vortherapie betrachtet. Die Patientinnen und Patienten mussten im Rahmen ihrer vorangegangenen Therapien mit Daratumumab, einem Proteasominhibitor und einem Immunmodulator für mindestens 2 aufeinanderfolgende Zyklen behandelt worden sein, und ihre Erkrankung musste unter der letzten Therapie refraktär (definiert als dokumentierte Krankheitsprogression unter der Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach dieser) gewesen sein. Nur Patientinnen und Patienten, für die eine der im Kontrollarm angebotenen Therapieoptionen (DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd) durch die Prüferärztin oder den Prüferarzt als geeignet eingeschätzt wurden, konnten in die Studie eingeschlossen werden.

Insgesamt wurden 386 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Idecabtagen vicleucel (N = 254) oder einer Vergleichstherapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (N = 132) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), nach Anzahl vorangegangener Myelomtherapien (2 vs. 3 oder 4) und nach Vorliegen von zytogenetischen Hochrisikofaktoren (vorhanden vs. nicht vorhanden oder unbekannt). Die berücksichtigten zytogenetischen Risikofaktoren waren Translokationen zwischen den Chromosomen 4 und 14 (t[4;14]) oder zwischen den Chromosomen 14 und 16 (t[14;16]) oder Deletion im kurzen Arm des Chromosoms 17 (del17p). In der Studie KarMMa-3 hatten 261 (68 %) Patientinnen und Patienten 2 bis 3 sowie 125 (32 %) Patientinnen und Patienten 4 vorangegangene Therapien.

Die Behandlung mit Idecabtagen vicleucel entsprach weitestgehend den Vorgaben der Fachinformation [10]. Innerhalb von 7 Tagen nach Randomisierung erfolgte die unstimulierte Leukapherese. Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erfolgte über 3 Tage an den Tagen 5 bis 3 vor der Infusion von Idecabtagen vicleucel. In der Studie KarMMa-3 erhielten die Patientinnen und Patienten einmalig 150 bis 450×10^6 chimärer-Antigenrezeptor[CAR]-positive T-Zellen. Der Dosisbereich in der Studie KarMMa-3 wurde auf Basis der Gesamtanzahl CAR-positiver T-Zellen definiert, wohingegen der Dosisbereich gemäß Zulassung auf Basis der

lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen definiert ist und einem Bereich von 260 bis 500×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen entspricht [10]. Angaben zum Verhältnis von CAR-positiven T-Zellen zu CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen macht der pU nicht. In der Zeit zwischen Leukaphrese und der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion konnten die Patientinnen und Patienten bei Bedarf eine Brückentherapie zur Krankheitskontrolle erhalten. Die Brückentherapie bestand dabei aus 1 Zyklus einer der im Kontrollarm zur Verfügung stehenden Wirkstoffkombinationen, die die Patientinnen und Patienten im Falle einer Zuteilung zum Kontrollarm erhalten hätten und die vor der Randomisierung festgelegt wurde. Die Brückentherapie musste mindestens 14 Tage vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion abgeschlossen sein.

Die Behandlungen mit den jeweiligen Wirkstoffkombinationen im Kontrollarm erfolgte jeweils weitestgehend gemäß den entsprechenden Fachinformationen [11-18]. Die Wahl der Therapie erfolgte vor der Randomisierung nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes unter Berücksichtigung der letzten Therapie. In der Studie KarMMa-3 wurde Daratumumab sowohl in der Kombination DVd als auch in der Kombination DPd intravenös verabreicht, jedoch liegt für die Kombination DPd in der vorliegenden Indikation nur für eine subkutane Verabreichung von Daratumumab eine europäische Zulassung vor. Im Kontrollarm erhielten 43 der 132 (33 %) Patientinnen und Patienten DPd als Vergleichstherapie. Die intravenöse Gabe von Daratumumab in der Kombination DPd bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Es bestanden keine Einschränkungen bezüglich antineoplastischer Folgetherapien. Patientinnen und Patienten des Kontrollarms konnten ab Amendment 2 des Studienprotokolls vom 17.12.2019 nach einer Krankheitsprogression (festgestellt durch ein Independent Response Committee [IRC] gemäß International-Myeloma-Working-Group[IMWG]-Kriterien) und bei Eignung auf Anfrage der Prüffärztin oder des Prüfarztes auf eine Therapie mit Idecabtagen vicleucel wechseln. Auch diese Patientinnen und Patienten konnten eine Brückentherapie zur Stabilisierung ihrer Erkrankung erhalten. Diese konnte nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes Kortikosteroide, Alkylanzien, Immunmodulatoren, Proteasominhibitoren und / oder Anti-CD38-Antikörper als Mono- oder Kombinationstherapien beinhalten.

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

Es wurden 4 Datenschnitte durchgeführt, von denen der pU den aktuellsten Datenschnitt vom 28.04.2023 für das Dossier auswertet und heranzieht. Die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 18.04.2022 stellt der pU ergänzend dar.

Vorgehen des pU

Der pU legt, entsprechend der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, für alle patientenrelevanten Endpunkte Auswertungen zur Gesamtpopulation vor und zieht die Studie KarMMa-3 für das gesamte Anwendungsgebiet ohne Unterteilung der vom G-BA vorgegebenen Fragestellungen heran. In der Studie KarMMa-3 liegen sowohl für Fragestellung 1 (2 bis 3 Vortherapien) als auch für Fragestellung 2 (≥ 4 Vortherapien) potenziell relevante Teilpopulationen vor. Informationen u. a. zu Patientencharakteristika, endpunktspezifischen Beobachtungsdauern oder Rücklaufquoten von patientenberichteten Fragebogen für die jeweilige Teilpopulation liegen nicht vor. Zur Beurteilung einer ausreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlen für beide Fragestellungen relevante Informationen. Dies ist durch die kurzfristige Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor der Dossiereinreichung zu erklären. Zur Beurteilung der Umsetzung der geltenden zweckmäßigen Vergleichstherapie sind diese Informationen jedoch erforderlich. Unabhängig davon sind die vorgelegten Auswertungen zu den Endpunkten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen nicht für die Nutzenbewertung geeignet (siehe nachfolgende Abschnitte).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung 1 und 2 in der Studie KarMMa-3 nicht beurteilbar

Der G-BA hat für beide Fragestellungen als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien festgelegt. Für Fragestellung 2 ist gemäß G-BA zusätzlich der Allgemeinzustand zu berücksichtigen (siehe auch Tabelle 4). Als mögliche Therapieoptionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kommen für Fragestellung 1 Dreifach- und Zweifachkombinationen aus den Wirkstoffklassen monoklonale Antikörper, Immunmodulatoren und Proteasominhibitoren jeweils kombiniert mit Dexamethason infrage. Für Fragestellung 2 werden neben diesen Therapieoptionen weitere Zweifachkombinationen aus diesen Wirkstoffklassen mit Dexamethason sowie Daratumumab als Monotherapie und klassische Chemotherapeutika als Kombinations- oder Monotherapien im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie genannt. In den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt der G-BA außerdem, dass für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet werde, dass den Prüferinnen und Prüfern eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehe, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermögliche (Multi-Komparator-Studie). Dabei sei die Auswahl und gegebenenfalls Einschränkung der Behandlungsoptionen zu begründen.

Die aktuelle S3-Leitlinie „*Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom*“ [19] unterteilt die

Behandlung des refraktären und rezidierten multiplen Myeloms anhand der vorangegangenen Rezidive in 1. bis 3. Rezidiv (1 bis 3 Vortherapien) und > 3 Rezidive (≥ 4 Vortherapien). Gemäß S3-Leitlinie hängt die Wahl der Rezidivtherapie neben den vorangegangenen Therapien von weiteren patientenindividuellen Faktoren, wie z. B. Refraktäritätsstatus, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Verträglichkeit sowie Dauer des Ansprechens in vorherigen Therapielinien ab. Daher werden meist alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert. Dennoch spricht die S3-Leitlinie für Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien einer Dreifachkombinationstherapie mit 2 von 3 neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) und einem Steroid unter Berücksichtigung der erhöhten Toxizität eine starke Empfehlung aus. Bei Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien können hingegen zusätzlich zu den neueren Wirkstoffen auch klassische Chemotherapeutika sowie Kombinationen mit diesen eingesetzt werden [19]. Eine eindeutige Empfehlung für eine Zweifach- oder Dreifachkombination wird in diesen späten Therapielinien – im Gegensatz zu den Therapieempfehlungen für Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien – nicht ausgesprochen.

In die Studie KarMMa-3 wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 als auch mit 4 Vortherapien eingeschlossen, wobei ohne eine Analyse entsprechend der 2 Fragestellungen der geltenden zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU unklar ist, in welchen weiteren Patientencharakteristika sich diese Patientinnen und Patienten ggf. unterscheiden. Auf Basis der Angaben der S3-Leitlinie sowie der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich bei den in der Studie KarMMa-3 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten jedoch allein aufgrund der unterschiedlichen Anzahl an Vortherapien um ein heterogenes Patientenkollektiv, was bei der Wahl der Vergleichstherapie berücksichtigt werden muss. In der Studie KarMMa-3 standen den Prüfärztinnen und Prüfärzten mit DPd, DVd, IRd, Kd und EPd unabhängig von der Anzahl der Vortherapien sowie weiterer patientenindividueller Faktoren 5 Wirkstoffkombinationen zur Verfügung. Diese Wirkstoffkombinationen sind unter den im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie gelisteten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für beide Fragestellungen aufgeführt (siehe Tabelle 4). Zwar sollten entsprechend der Einschlusskriterien in die Studie nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, für die eine der 5 Wirkstoffkombinationen eine geeignete Therapieoption darstellte. Aus den im Dossier vorliegenden Informationen geht jedoch nicht hervor, anhand welcher patientenindividuellen Kriterien die Auswahl für eine der 5 Therapieoptionen getroffen wurde. Aus den Angaben des pU im Dossier geht lediglich hervor, dass bei der Wahl der Vergleichstherapie als alleiniges Kriterium die Refraktärität in der letzten vorhergehenden Therapielinie beachtet wurde und entsprechend eine andere Wirkstoffkombination gewählt werden sollte. In die Studie KarMMa-3 wurden gemäß Einschlusskriterien nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die die in der Studie angebotenen Therapieoptionen des Kontrollarms als geeignet eingeschätzt wurden. Da

jedoch die Therapiewahl, wie oben beschrieben, von mehreren patientenindividuellen Faktoren abhängt, kann ohne weitere Angaben nicht beurteilt werden, ob die Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 und 2 eine patientenindividuelle Therapie entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhielten. Es ist dabei zusätzlich anzumerken, dass in der Studie KarMMa-3 die Optionen EPd und Kd den Prüfärztinnen und Prüfärzten erst mit dem 2. Amendment des Studienprotokolls vom 17.12.2019 zur Verfügung standen. Gemäß Angaben im European Public Assessment Report (EPAR) [20] wurden in der Studie KarMMa-3 bis zum 2. Amendment des Studienprotokolls insgesamt 68 (18 %) der 386 Patientinnen und Patienten randomisiert, für die somit eine noch eingeschränktere Auswahl an Therapieoptionen bestand.

Unabhängig von den fehlenden Angaben zu den Teilpopulationen für die Fragestellung 1 und 2 entspricht die gewählte Therapie im Vergleichsarm auf Basis der Angaben zur Gesamtpopulation für einen Teil der Patientinnen und Patienten nicht den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie und den Empfehlungen der S3-Leitlinie. Wie sich diese Patientinnen und Patienten auf die beiden Fragestellungen verteilen, ist unklar. So erhielten zum Beispiel in der Studie KarMMa-3 50 (38 %) Patientinnen und Patienten eine Daratumumab-haltige Vergleichstherapie (DPd [n = 43] oder DVd [n = 7]). Von diesen Patientinnen und Patienten hatten 81 % (DPd) bzw. 57 % (DVd) eine Erkrankung, die refraktär auf Daratumumab in der zuletzt verabreichten Therapie war. Über alle Vortherapien hinweg, lag die Daratumumab-Refraktärität bei 95 % (DPd) bzw. 100 % (DVd). Wie bereits oben beschrieben, hängt die Wahl der Therapie des refraktären und rezidierten Myeloms von mehreren patientenindividuellen Faktoren, darunter auch der Refraktärität auf vorangegangene Therapien ab. Dabei schließt die Refraktärität unter der Therapie eines Wirkstoffs den Einsatz dieses Wirkstoffs in einer Folgetherapie nicht grundsätzlich aus, solange die Therapie eine Komponente enthält, die bereits vor längerer Zeit eingesetzt wurde, die bisher noch nicht eingesetzt wurde, oder gegen die keine Refraktärität bekannt ist. Daratumumab wurde bei diesen Patientinnen und Patienten in der zuletzt verabreichten Therapielinie jeweils in einer anderen Kombination verabreicht. Gegen die 2. Komponente im jeweiligen neuen Regime in der Studie lag die Refraktärität aus der letzten Vortherapie bei 9 % (Pomalidomid) bzw. 14 % (Bortezomib). Über alle Vortherapien hinweg, hatten 28 % der Patientinnen und Patienten, die DPd erhielten, eine auf Pomalidomid refraktäre Erkrankung und 29 % der Patientinnen und Patienten, die DVd erhielten, eine auf Bortezomib refraktäre Erkrankung. Somit ist ohne Kenntnis weiterer patientenindividueller Faktoren, wie Dauer des Ansprechens in vorangegangenen Therapien, Komorbiditäten oder Verträglichkeit, die Gabe von DPd oder DVd zumindest nicht für alle Patientinnen und Patienten anhand der vorliegenden Informationen nachvollziehbar. Es ist jedoch davon auszugehen, dass weitere Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientinnen und Patienten infrage gekommen bzw. potenziell besser geeignet gewesen wären.

Zusammenfassung

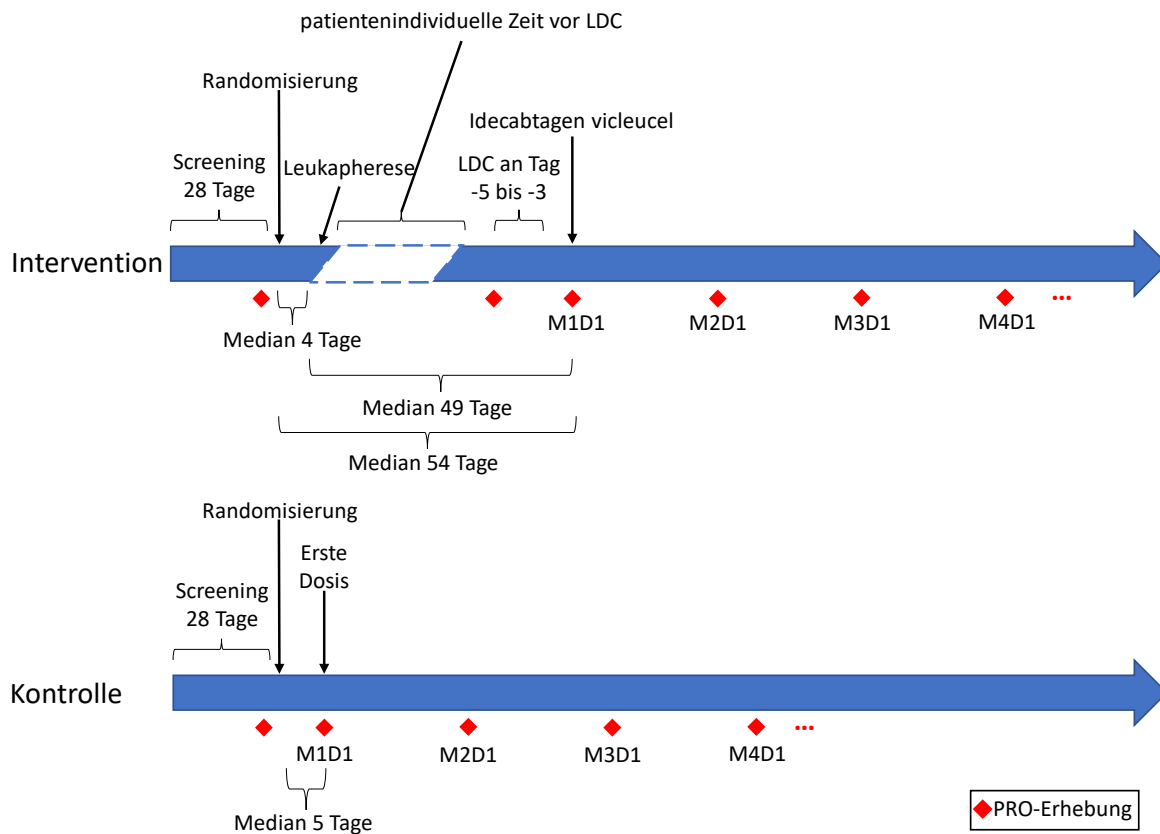
Auf Basis der vorliegenden Informationen kann nicht beurteilt werden, ob die im Kontrollarm eingesetzten Therapieoptionen für alle Patientinnen und Patienten der Studie KarMMa-3 eine adäquate Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie für Fragestellung 1 und 2 unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und zusätzlich bei Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien des Allgemeinzustands darstellt. Unabhängig davon ist es fraglich, ob die Beschränkung auf die in der Studie KarMMa-3 angebotenen 5 Therapieoptionen eine für alle Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 und 2 patientenindividuelle Therapie entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichte. Grundsätzlich wäre auf Basis der vorliegenden Multikomparatorstudie KarMMa-3 denkbar, dass sich Aussagen jeweils für eine Teilpopulation der beiden Fragestellungen treffen lassen, für die die Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd und EPd eine adäquate patientenindividuelle Therapie darstellt.

Auswertungen des pU zu den Endpunkten der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen

Unabhängig von den fehlenden Auswertungen für Fragestellung 1 und 2 sowie der unklaren Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie KarMMa-3, liegen für die Endpunkte der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen keine geeigneten Daten vor. Dies wird im Folgenden erläutert.

Anmerkungen zu den Endpunkten der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der Studie KarMMa-3 wurden die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20 (QLQ-MY20) sowie der Gesundheitszustand mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte erfolgte in beiden Studienarmen im Rahmen des Screenings vor der Randomisierung (als Baseline). Im Interventionsarm erfolgte eine Erhebung innerhalb von 3 Tagen vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, am Tag der Infusion mit Idecabtagen vicleucel und anschließend jeweils monatlich an Tag 1 bis Monat 25. Im Vergleichsarm erfolgte die Erhebung jeweils am Tag der Verabreichung der Studienmedikation und anschließend jeweils monatlich an Tag 1 (siehe Abbildung 1) bis Monat 25. Nach Monat 25 erfolgte die Erhebung in beiden Armen alle 3 Monate (bis zum Progress oder Studienende) bzw. alle 6 Monate für die ersten 2 Jahre während des Survival Follow-Ups. Es ist positiv anzumerken, dass die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Gesundheitszustand in der Studie KarMMa-3 über den Progress hinaus bis zum Ende der Studie beobachtet werden sollten (siehe Tabelle 8 in I Anhang B).



D: Tag; EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; M: Monat; PRO: patientenberichteter Endpunkt; VAS: visuelle Analogskala

Abbildung 1: Schematische Darstellung der geplanten Erhebungszeitpunkte für die patientenberichteten Endpunkte in der Studie KarMMa-3

Der pU legt im Dossier für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Gesundheitszustand Responderanalysen vor. Diese sind operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 bzw. 15 Punkte. Ergänzend legt er auch Analysen zur mittleren Veränderung der Werte im Studienverlauf gegenüber Baseline vor.

Fehlende Erhebung von patientenberichteten Endpunkten in relevanten Abschnitten der CAR-T-Zell-Therapie

In der Studie KarMMa-3 unterscheiden sich die Behandlungsschemata zwischen den Studienarmen. Während die Therapie im Kontrollarm unmittelbar nach der Randomisierung eingeleitet werden kann, müssen im Vorfeld der Behandlung mit Idecabtagen vicleucel Vorbereitungen vor der Applikation des patientenindividuell hergestellten CAR-T-Zell-Präparats erfolgen, die eine Leukapherese, eine optionale Brückentherapie und eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion umfassen. Im Zeitraum von der Leukapherese bis zur Infusion der CAR-T-Zellen konnten die Patientinnen und Patienten in der Studie KarMMa-3

eine Brückentherapie erhalten (84 % des Interventionsarms erhielten eine Brückentherapie). Die mediane Dauer von der Randomisierung bis zur Infusion von Idecabtagen vicleucl betrug 54 Tage bzw. 49 Tage von der Leukapherese bis zur Idecabtagen-vicleucl-Infusion (siehe Abbildung 1). Die Leukapherese, Brückentherapie und Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sind Teil des Therapiekonzepts und die damit einhergehende Belastung der Patientinnen und Patienten muss in der Erhebung der patientenberichteten Endpunkte berücksichtigt werden.

Im Interventionsarm wurden die patientenberichteten Endpunkte nach der Randomisierung erst wieder innerhalb von 3 Tagen vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erhoben, dann am Tag der Infusion von Idecabtagen vicleucl und anschließend monatlich. Durch die Erhebungszeitpunkte für die patientenberichteten Endpunkte wurden im Interventionsarm die Leukapherese und Brückentherapie sowie der unmittelbare Zeitraum nach der Infusion mit Idecabtagen vicleucl nicht abgedeckt. Im Gegensatz dazu wurde im Kontrollarm bereits mit Beginn des 1. Therapiezyklus mit den Post-Baseline-Erhebungen begonnen. Die Unterschiede in den Erhebungszeitpunkten ermöglichen daher keinen fairen Vergleich der Therapiekonzepte in den Behandlungsräumen. Dies zeigt sich auch in den vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen. Eine Verschlechterung kann im Interventionsarm durch den verzögerten Erhebungsbeginn ab dem Zeitpunkt der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erst deutlich später als im Kontrollarm beobachtet werden. Eine Verschlechterung z. B. durch das Einleiten einer Brückentherapie im Interventionsarm wird somit nicht erfasst. Dies ist auch in den in Modul 4 B vorgelegten Kaplan-Meier-Kurven zu erkennen, in denen in allen Skalen der eingesetzten Instrumente erst nach mehr als 1 Monat eine Verschlechterung im Interventionsarm eintritt (siehe auch als Beispiel Abbildung 2 im I Anhang C). Insgesamt sind die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten aufgrund des Erhebungsschemas daher nicht sinnvoll interpretierbar.

Vom pU geplante und vorgelegte Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten

Neben einem statistischen Analyseplan (SAP) für die Studie KarMMa-3 hat der pU einen SAP für zusätzliche Auswertungen von patientenberichteten Endpunkten (PRO-SAP) erstellt. Dieser wurde am 16.11.2022 und somit nach dem 2. Datenschnitt vom 18.04.2022 finalisiert. In diesem PRO-SAP sind unter anderem Responderanalysen speziell für die frühe Nutzenbewertung in Deutschland beschrieben, die Ereigniszeitanalysen zur erstmaligen, bestätigten und dauerhaften Verschlechterung sowie zur erstmaligen, bestätigten und dauerhaften Verbesserung vorsahen. Der pU legt im Dossier aus den gemäß PRO-SAP geplanten Auswertungen jedoch nur Ereigniszeitanalysen mit der Operationalisierung Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 bzw. 15 Punkte) vor. Aus diesen zieht er für die Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte und für die EQ-5D VAS die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die Nutzenbewertung heran. Der pU begründet nicht,

warum er aus den von ihm ursprünglich geplanten Auswertungen zu den Responderanalysen nur die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vorlegt. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Da die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte in der vorliegenden Datensituation nicht zur Nutzenbewertung geeignet sind (siehe oben), bleibt das Vorgehen des pU ohne Konsequenz.

Anmerkungen zu den Endpunkten der Nebenwirkungen

Berücksichtigung von selektiv erhobenen UEs, die über den Progress hinaus erfasst wurden, ist nicht sachgerecht

In der Studie KarMMa-3 wurden unerwünschte Ereignisse (UEs), schwerwiegende UEs (SUEs) und schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) in beiden Armen ab dem Erhalt der Einverständniserklärung unabhängig vom Progress oder Abbruch der Behandlung für mindestens 6 Monate nach der Infusion mit Idecabtagen vicleucel oder der 1. Gabe der Vergleichstherapie beobachtet. Ab Monat 7 wurden nur noch SUEs, schwere UEs sowie einige vom pU präspezifizierte spezifische UEs bis zu 28 Tage nach Krankheitsprogression beobachtet. Anschließend wurden in beiden Behandlungsarmen bis zum Studienende SUEs, schwere UEs und spezifische UEs nur noch erfasst, wenn diese durch die Prüferinnen und Prüfer auf eine Behandlung mit der Studienmedikation zurückgeführt wurden. Patientinnen und Patienten im Kontrollarm, die nach einer Krankheitsprogression Idecabtagen vicleucel als Folgetherapie erhielten, wurden allerdings zusätzlich für 3 Monate nach der Infusion von Idecabtagen vicleucel für alle UEs beobachtet (siehe auch Tabelle 8 im I Anhang B). Zum Datenschnitt vom 28.04.2023 hatten im Kontrollarm 74 (56 %) der Patientinnen und Patienten eine Infusion mit Idecabtagen vicleucel erhalten.

Grundsätzlich ist eine wie vom pU vorgesehene Erhebung aller UEs über einen festgelegten Beobachtungszeitraum in beiden Armen, unabhängig vom Progress oder Abbruch der Behandlung positiv hervorzuheben. Somit konnten, innerhalb der 6 Monate nach der 1. Verabreichung der jeweiligen Therapie, UEs in beiden Armen nicht nur unter der jeweiligen Therapie, sondern auch unter jeglicher Folgetherapie, die die Patientinnen und Patienten in diesem Zeitraum erhielten, erfasst werden. Prinzipiell sollten alle UEs aber bis zum Studienende erhoben werden, damit Aussagen über den gesamten Studienverlauf möglich sind. In der vorliegenden Situation ist dagegen die geplante Erhebung aller UEs innerhalb der 6 Monate nach der 1. Verabreichung der jeweiligen Therapie im Vergleich zur medianen Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens in der Gesamtpopulation von 31,0 Monaten im Interventionsarm und 30,4 Monaten im Kontrollarm deutlich verkürzt.

In Modul 4 B des Dossiers legt der pU Ereigniszeitanalysen vor, in denen alle in der Studie erhobenen Ereignisse berücksichtigt werden, unabhängig davon, ob diese systematisch oder selektiv erhoben wurden. Dieses Vorgehen ist aus 2 Gründen nicht sachgerecht. Zum einen

werden im Kontrollarm alle Ereignisse unter einer Folgetherapie mit Idecabtagen vicleucel in den Auswertungen auch über Monat 6 hinaus berücksichtigt, wohingegen Ereignisse unter anderen Folgetherapien im Kontrollarm bzw. aller Folgetherapien im Interventionsarm nur bis Monat 6 nach der 1. Verabreichung der Therapie im jeweiligen Arm systematisch erhoben wurden und in die Auswertungen eingehen. Zum anderen werden in den Auswertungen auch UEs berücksichtigt, die nach den ersten 6 Monaten und dem dann eintretenden Progress zuzüglich 28 Tage auftraten, sofern die Prüffärztinnen und Prüffärzte einen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation feststellten. Durch die notwendige Feststellung eines Kausalzusammenhangs werden nicht alle patientenrelevanten UEs erfasst und in den Auswertungen berücksichtigt, es ergibt sich somit kein vollständiges Bild aller aufgetretenen Ereignisse. Es kann nicht abgeschätzt werden, inwiefern sich die beiden beschriebenen Aspekte auf die Ergebnisse der Endpunkte zu Nebenwirkungen auswirken. Aus den in Modul 4 B vorgelegten Kaplan-Meier-Kurven lässt sich jedoch ableiten, dass diese Aspekte insbesondere die Ergebnisse des Endpunkts SUEs (hoher Anteil Ereignisse auch nach Monat 6) möglicherweise relevant beeinflussen. Insgesamt sind die vorgelegten Auswertungen daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

In der vorliegenden Datensituation wären Auswertungen der UEs, SUEs und schweren UEs über die ersten 6 Monate nach der Randomisierung für die Nutzenbewertung geeignet, da zwischen den Armen zum einen die Beobachtungsdauer vergleichbar ist und zum anderen alle Ereignisse systematisch erfasst wurden. Um den Einfluss der nach Monat 6 selektiv erhobenen UEs nach einem Progress (d. h. diejenigen unter einer Therapie mit Idecabtagen vicleucel im Kontrollarm oder in einem Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation in beiden Armen) auf die Auswertungen einschätzen zu können, sollten zudem Analysen mit Zensierung von Patientinnen Patienten zu Monat 6 nach Einverständniserklärung oder zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression zuzüglich 28 Tage, je nachdem, was später eintritt, vorgelegt werden.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Idecabtagen vicleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Idecabtagen vicleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Idecabtagen vicleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die 2 bis 3 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper	eine patientenindividuelle Therapie ^b unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^{c, d} ▪ Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason^{d, e} ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 5: Idecabtagen vicleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
2	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper	<p>eine patientenindividuelle Therapie^b unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^{c, d} ▪ Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason^{d, e} ▪ Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason^f ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason^f ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin^f ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason^f ▪ Daratumumab Monotherapie^g ▪ Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason^g ▪ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison^g <p>unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien^{h, i}</p>	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 5: Idecabtagen vicleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie ein Kriterium der patientenindividuellen Therapie dar. Diesbezüglich wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Nicht-Eignung einer Wiederbehandlung mit den Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen der Vortherapie als Progression der Erkrankung unter der jeweiligen Vortherapie bzw. eine Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen Vortherapie von weniger als 12 Monaten definiert. Entsprechend kann für Patientinnen und Patienten mit rezidivierter Erkrankung, welche ein Ansprechen in Form eines CR, eines VGPR und eines PR von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Vortherapie aufweisen, auch eine Therapie unter Verwendung der in der Vortherapie eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eine geeignete Behandlungsoption darstellen.</p> <p>c. nur für Patientinnen und Patienten, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind</p> <p>d. Der Einsatz der Kombination im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ist basierend auf der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien entsprechend der angegebenen Einschränkungen darzulegen.</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind</p> <p>f. nur für mind. doppelt-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>g. nur für mind. dreifach-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>h. Gemäß G-BA soll die Nicht-Eignung einer Triplet- bzw. Duplett-Therapie anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet werden.</p> <p>i. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden. Eine Best supportive Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; CR: komplettes Ansprechen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PR: partielles Ansprechen; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der unabhängig von den Fragestellungen für das gesamte Anwendungsgebiet von Idecabtagen vicleucel einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2022 ab. Dort hatte der G-BA für die Fragestellung erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 3 vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der

Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idecabtagen vicleucel (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) [online]. 2024 [Zugriff: 12.06.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1065/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (KarMMa-3); study BB2121-MM-003; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
4. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (KarMMa-3); study BB2121-MM-003; Addendum Overall Survival Report [unveröffentlicht]. 2023.
5. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (KarMMa-3); study BB2121-MM-003; Overall Survival Report [unveröffentlicht]. 2023.
6. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B et al. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 2023; 388(11): 1002-1014. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213614>.
7. Delforge M, Patel K, Eliason L et al. Health-related quality of life in patients with triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma treated with idecabtagene vicleucel or standard regimens; patient-reported outcomes from the phase 3, randomised, open-label KarMMa-3 clinical trial. Lancet Haematol 2024; 11(3): e216-e227. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(24\)00005-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00005-X).
8. Celgene. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open Label Study to Compare the Efficacy and Safety of BB2121 Versus Standard Regimens in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (KarMMa-3) [online]. [Zugriff: 22.03.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001023-38.
9. Celgene. Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (KarMMa-3) [online]. 2022 [Zugriff: 22.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03651128>.

10. Bristol-Myers Squibb. ABECMA 260 – 500 × 10⁶ Zellen Infusionsdispersion [online]. 2024 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Janssen. VELCADE 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 06.03.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
12. Bristol-Myers Squibb. REVLIMID Hartkapseln [online]. 2023 [Zugriff: 19.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. Bristol-Myers Squibb. IMNOVID Hartkapseln [online]. 2023 [Zugriff: 06.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. Takeda. NINLARO 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln [online]. 2023 [Zugriff: 05.04.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
15. Janssen. DARZALEX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 05.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. Janssen. DARZALEX 1800 mg Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 05.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. Amgen. Kyprolis 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 05.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
18. Bristol-Myers Squibb. Empliciti 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 05.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
19. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 018/035OL [online]. 2022 [Zugriff: 06.12.2023]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/multiples-myelom/>.
20. European Medicines Agency. Abecma; Assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/abecma-h-c-004662-ii-0031-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
21. Celgene. Long-Term Follow-up Protocol for Subjects Treated with Gene-Modified T cells [online]. [Zugriff: 10.05.2024]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001465-24/DE>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Idecabtagene vicleucel

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(idecabtagene vicleucel OR ide-cel OR bb-2121) [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(idecabtagene vicleucel*) OR ide-cel OR bb-2121 OR bb2121 OR (bb 2121)

I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. Vergleichstherapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KarMMa-3	RCT, offen, parallel	<p>erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom mit</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2–4 Vortherapien^b, inklusive Daratumumab, 1 Immunmodulator und 1 Proteasom-inhibitor ▪ Krankheitsprogression während oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Therapie ▪ ECOG-PS ≤ 1 	<p>Idecabtagen vicleucel (N = 254) Vergleichstherapie nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes (N = 132)^{c, d}</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (DPd, n = 43) ▪ Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (EPd, n = 30) ▪ Carfilzomib + Dexamethason (Kd, n = 30) ▪ Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (IRd, n = 22) ▪ Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (DVd, n = 7) 	<p>Screening: ≤ 28 Tage vor Randomisierung</p> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Idecabtagen vicleucel: einmalige Infusion; zuvor Leukapherese gefolgt von Brückentherapie (optional) und Lymphozytendepletion ▪ Vergleichstherapien: bis zur Krankheitsprogression^d, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einverständniserklärung <p>Beobachtung^e: endpunktspezifisch, maximal bis zum Rückzug der Einverständniserklärung oder Ende der Studie^f</p>	<p>49 Studienzentren in Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Norwegen, Schweiz, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>04/2019–laufend</p> <p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 15.02.2022^g ▪ 18.04.2022^h ▪ 03.10.2022ⁱ ▪ 28.04.2023^j 	<p>primär: PFS</p> <p>sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. Vergleichstherapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Induktionstherapie mit oder ohne einer darauffolgenden Stammzelltransplantation und Erhaltungstherapie wurde als 1 Vortherapie angesehen.</p> <p>c. unter Berücksichtigung des vorausgegangenen Therapieregimes der Patientinnen und Patienten. Die Wahl der Therapie erfolgte vor der Randomisierung.</p> <p>d. Mit Protokoll Amendment 2 am 17.12.2019 konnten Patientinnen und Patienten auf Wunsch der Prüferärztin / des Prüferarztes bei Krankheitsprogression (festgestellt durch ein IRC gemäß IMWG-Kriterien) und falls sie geeignet waren mit Idecabtagen vicleucel behandelt werden.</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>f. Die Studie endet, wenn die letzte Nachbeobachtungsvisite nach Therapieende der letzten Patientin oder des letzten Patienten stattfindet, die letzte Datenerhebung für die präspezifizierte Auswertungen erfolgt oder 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten, je nachdem was später eintritt.</p> <p>g. 1. präspezifizierte Zwischenanalyse für PFS (Futility-Analyse), geplant nach ca. 96 PFS-Ereignissen</p> <p>h. 2. präspezifizierte Zwischenanalyse für PFS und 1. präspezifizierte Zwischenanalyse für das Gesamtüberleben, geplant nach ca. 232 PFS-Ereignissen</p> <p>i. nicht präspezifizierte Zwischenanalyse für das Gesamtüberleben, die als Auflage der FDA durchgeführt wurde</p> <p>j. präspezifizierte finale PFS-Analyse und präspezifizierte Zwischenanalyse für das Gesamtüberleben, geplant nach 289 PFS-Ereignissen</p> <p>DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; FDA: Food and Drug Administration; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Response Committee; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; n: Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. Vergleichstherapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich ^{a, b}
KarMMa-3	<p>Idecabtagen vicleucel: einmalige i. v. Gabe $150\text{--}450 \times 10^6$ CAR-positiver T-Zellen</p> <p><u>erforderliche Vorbehandlung^c:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ unstimulierte Leukapherese (≤ 7 Tage nach Randomisierung) zur Gewinnung von PBMCs für die Herstellung von Idecabtagen vicleucel ▪ Lymphozytendepletion (5 Tage vor Gabe von Idecabtagen vicleucel): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Fludarabin i. v. 30 mg/m^2 KOF/Tag für 3 Tage ▫ Cyclophosphamid i. v. 300 mg/m^2 KOF/Tag für 3 Tage ▪ Prämedikation (30 min vor Gabe von Idecabtagen vicleucel): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Paracetamol 650 mg oral ▫ Diphenhydramin $12,5 \text{ mg}$ i. v. oder $25\text{--}50 \text{ mg}$ oral (oder äquivalent) 	<p>DPd (Zykluslänge 28 Tage):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab 16 mg/kg i. v.^d <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zyklen 1–2 an den Tagen 1, 8, 15, 22 ▫ Zyklen 3–6 an den Tagen 1 und 15 ▫ ab Zyklus 7 an Tag 1 ▪ Pomalidomid 4 mg oral an den Tagen 1–21 ▪ Dexamethason an den Tagen 1, 8, 15, 22 <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≤ 75 Jahre: $40 \text{ mg}^{e, f}$ ▫ > 75 Jahre: $20 \text{ mg}^{e, f}$ <p>oder</p> <p>DVd (Zykluslänge 21 Tage):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab 16 mg/kg i. v. <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zyklen 1–3 an den Tagen 1, 8 und 15 ▫ Zyklen 4–8 an Tag 1 ▫ ab Zyklus 9 an Tag 1 (Zykluslänge 28 Tage) ▪ Bortezomib^g $1,3 \text{ mg/m}^2$ KOF s. c. an den Tagen 1, 4, 8 und 11 ▪ Dexamethason^g <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≤ 75 Jahre: 20 mg oral^h oder 40 mg^e an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 ▫ > 75 Jahre oder BMIⁱ $< 18,5$: $20 \text{ mg/Woche}^{e, f}$ <p>oder</p> <p>IRd (Zykluslänge 28 Tage):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ixazomib 4 mg oral an den Tagen 1, 8 und 15 ▪ Lenalidomid 25 mg oral an den Tagen 1–21 ▪ Dexamethason 40 mg^j an den Tagen 1, 8, 15 und 22 <p>oder</p> <p>EPd (Zykluslänge 28 Tage):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Elotuzumab <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zyklen 1–2: 10 mg/kg i. v. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 ▫ ab Zyklus 3: 20 mg/kg i. v. an Tag 1 ▪ Pomalidomid 4 mg oral an den Tagen 1–21 ▪ Dexamethason an den Tagen 1, 8, 15, 22 (alle Zyklen): <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≤ 75 Jahre: 28 mg oral + 8 mg i. v.^k ▫ > 75 Jahre: 8 mg oral + 8 mg i. v.^k <p>oder</p> <p>Kd (Zykluslänge 28 Tage):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carfilzomib <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zyklus 1: 20 mg/m^2 KOF i. v. an den Tagen 1 und 2, anschließend 56 mg/m^2 an den Tagen 8, 9, 15 und 16 ▫ ab Zyklus 2: 56 mg/m^2 Körperoberfläche i. v. an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 ▪ Dexamethason 20 mg^j an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. Vergleichstherapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich ^{a, b}
	Dosisanpassung: –	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen nach Ermessen der Prüfvärztin / des Prüfarztes gemäß jeweiligen länderspezifischen Fachinformationen ▪ Bei Unterbrechung oder permanentem Abbruch einer Komponente der Studienmedikation kann die Behandlung mit den restlichen Komponenten fortgesetzt werden.
	erlaubte Begleitbehandlung	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Brückentherapie zur Krankheitskontrolle zwischen Leukapherese und ≥ 14 Tage vor Beginn der Lymphozytendepletion; <ul style="list-style-type: none"> ▫ Interventionsarm: 1 Zyklus bestehend aus den Kombinationen DPd oder DVd oder IRd oder Kd oder EPd, abhängig vom letzten Therapieregime der Patientin bzw. des Patienten ▫ Vergleichsarm bei Behandlungswechsel^b: Kortikosteroide, Alkylanzien, Immunmodulatoren, Proteasom-inhibitoren und / oder Anti-CD38-Antikörper als Mono- oder Kombinationstherapien nach Ermessen der Prüfvärztin / des Prüfarztes ▪ Bisphosphonat zur Behandlung von Myelom-assoziierten Knochenerkrankungen vor und während der Studie ▪ Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen sowie hämatopoetische Wachstumsfaktoren ▪ palliative Radiotherapie ▪ Pneumocystis-Prophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol bei einer CD4-T-Zell-Zahl $< 200/\mu\text{l}$ (für Patientinnen und Patienten, die mit Idecabtagen vicleucel behandelt werden) ▪ Prophylaxe von Infusionsreaktionen für Patientinnen und Patienten, die mit Daratumumab oder Elotuzumab behandelt werden, gemäß lokaler Standards ▪ Herpes-Zoster-Prophylaxe bei Daratumumab sowie nach Ermessen der Prüfvärztin / des Prüfarztes bei IRd und Kd ▪ gering dosiertes Aspirin und niedermolekulares Heparin bei DPd, IRd und Kd 	
	nicht erlaubte Begleitbehandlung	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Chemotherapien, Immuntherapien, Biologika, Hormontherapie ▪ für Patientinnen und Patienten, die mit Idecabtagen vicleucel behandelt werden <ul style="list-style-type: none"> ▫ systemische Steroide außer für die Behandlung von Zytokinfreisetzungssyndrom und schwerer Neurotoxizität^l ▫ Lebendimpfstoffe innerhalb von 3 Monaten nach einer Fludarabinbehandlung ▪ für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm <ul style="list-style-type: none"> ▫ Immunsuppressiva (wie z. B. > 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent, Methotrexat, Azathioprin und TNF-α-Blocker ▫ starke CYP1A2-Inhibitoren sollten vermieden werden 	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. Vergleichstherapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich ^{a, b}
	<p>a. Vergleichstherapie unter Berücksichtigung des letzten vorangegangenen Therapieregimes</p> <p>b. Patientinnen und Patienten konnten nach einer Krankheitsprogression (festgestellt durch ein IRC gemäß IMWG-Kriterien) und bei Eignung auf Anfrage der Prüffärztin oder des Prüffarztes zu Idecabtagen vicleucel wechseln.</p> <p>c. Auch für Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm, die nach einer Krankheitsprogression zu Idecabtagen vicleucel wechselten. Bei diesen Patientinnen und Patienten erfolgte die Leukapherese nach Feststellung der Eignung.</p> <p>d. In dieser Kombination ist die i. v. Gabe von Daratumumab in den USA zugelassen. In der EU liegt nur für Daratumumab (s. c.) eine Zulassung vor [15,16].</p> <p>e. An den Tagen der Daratumumab-Infusion erfolgte die Gabe von 20 mg Dexamethason i. v. als Prophylaxe von Infusionsreaktionen vor Daratumumab. Bei einer Gesamtdosis von 40 mg Dexamethason wurden die verbliebenen 20 mg oral nach der Daratumumab-Infusion (bei DPd) oder am darauffolgenden Tag (bei DVd) verabreicht.</p> <p>f. keine Angaben zur Verabreichungsform von Dexamethason an den Tagen ohne Daratumumab-Infusion</p> <p>g. Wird nach Zyklus 8 abgesetzt.</p> <p>h. an den Tagen ohne Daratumumab-Infusion</p> <p>i. sowie bei Patientinnen und Patienten mit einem schlecht kontrollierten Diabetes mellitus oder vorherigen Intoleranzen oder UE nach einer Steroidtherapie</p> <p>j. keine Angaben zur Verabreichungsform</p> <p>k. an den Tagen der Elotuzumab-Infusion, ansonsten: Patientinnen und Patienten ≤ 75 Jahre: 40 mg oral sowie Patientinnen und Patienten > 75 Jahre: 20 mg oral</p> <p>l. Steroide in therapeutischer Dosierung (> 20 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) waren unter lebensbedrohlichen Situationen erlaubt.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; CAR: chimärer Antigenrezeptor; CD: Cluster of Differentiation; CYP1A2: Cytochrom P450 1A2; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Response Committee; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; i. v.: intravenös; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; KOF: Körperoberfläche; PBMC: periphere mononukleäre Blutzellen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. Vergleichstherapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
KarMMa-3	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Lost to Follow-up oder Studienende ^{a, b}
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zum Tod, Lost to Follow-up oder Studienende ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20	bis zum Tod, Lost to Follow-up oder Studienende ^a
Nebenwirkungen	
UEs	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interventionsarm: 6 Monate nach Infusion mit Idecabtagen vicleucel ▪ Kontrollarm: 6 Monate nach 1. Dosis der Vergleichstherapie sowie 3 Monate nach Infusion mit Idecabtagen vicleucel bei einem Therapiewechsel
SUEs / schwere UEs	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interventionsarm: mindestens 6 Monate nach Infusion mit Idecabtagen vicleucel und bis 28 Tage nach Krankheitsprogression, je nachdem was später eintritt^c ▪ Kontrollarm: mindestens 6 Monate nach 1. Dosis der Vergleichstherapie und bis 28 Tage nach Krankheitsprogression, je nachdem was später eintritt^c sowie 3 Monate nach Infusion mit Idecabtagen vicleucel bei einem Therapiewechsel^c
<p>a. 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten oder Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtungs-Visite nach Therapieende der letzten Patientin / des letzten Patienten oder Zeitpunkt der letzten Datenerhebung für die präspezifizierten Auswertungen, je nachdem welches Ereignis am spätesten auftritt.</p> <p>b. Alle Patientinnen und Patienten, die eine Infusion mit Idecabtagen vicleucel erhielten werden in der Langzeitbeobachtungsstudie GC-LTFU-001 [21] bis zu 15 Jahre nachbeobachtet.</p> <p>c. Darüber hinaus werden bis zum Studienende nur SUEs / schwere UEs nachbeobachtet, bei denen der Verdacht eines Zusammenhangs mit der Studienmedikation besteht.</p> <p>DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

I Anhang C Kaplan-Meier-Kurve zu Fatigue

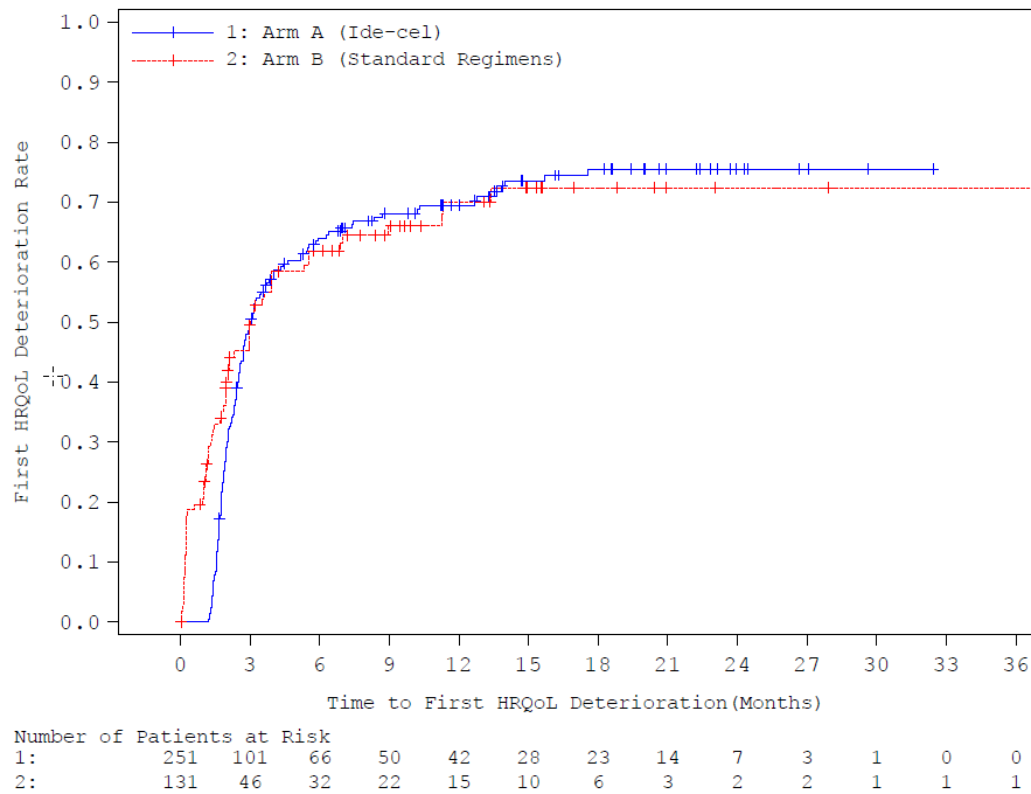


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Fatigue des EORTC-QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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-positive lebensfähige T-Zellen innerhalb eines Bereichs von 260 bis 500×10^6 CAR-positiven 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.

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.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.11
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3) ...	II.12
II 2.1 Behandlungsdauer	II.14
II 2.2 Verbrauch.....	II.15
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.16
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.17
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.19
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.21
II 2.7 Versorgungsanteile	II.43
II 3 Literatur.....	II.44

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.11
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.21

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
KOF	Körperoberfläche
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion
MGUS	monoclonal gammopathy of undetermined Significance (monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz)
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SLiM	Sixty percent bone marrow plasma cells, Light chain ratio, Magnetic resonance imaging
SMM	Smouldering multiple Myeloma (schwelendes multiples Myelom)
SZT	Stammzelltransplantation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung des multiplen Myeloms nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach ist Idecabtagen vicleucel indiziert für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-Cluster-of-Differentiation(CD)38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Teilpopulationen:

- Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die 2 bis 3 Vortherapien erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper (Fragestellung 2)

In Modul 3 B liegen keine Angaben je Fragestellung vor, sondern für die gesamte Zielpopulation.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Nach Angaben des pU hat durch den vermehrten Einsatz von Dreier- und Viererkombinationstherapien in der Erst- und Zweitlinienbehandlung eine zunehmende Anzahl an Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom bereits frühzeitig Wirkstoffe der 3 Hauptsubstanzklassen der Antimyelomtherapie (Immunmodulatoren, Proteasom-inhibitoren und Anti-CD38-Antikörper) erhalten. Die Prognose dieser 3-fach-exponierten Patientinnen und Patienten sei nach wie vor unzureichend und der therapeutische Bedarf an neuen Therapieoptionen hoch. Die Behandlung dieser Betroffenen

würde aufgrund von Resistenzentwicklungen, fehlenden Therapieoptionen und kumulativen Nebenwirkungen der Therapien immer schwieriger.

Bei der Zielpopulation von Idecabtagen vicleucel handelt es sich laut pU um ein stark vorbehandeltes Patientenkollektiv, einschließlich Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik und extramedullärer Erkrankung sowie therapierefraktärer Erkrankung, mit einem hohen therapeutischen Bedarf an neuen Therapieoptionen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten. Das Vorgehen des pU ist in der folgenden Tabelle 1 dargestellt und wird anschließend beschrieben.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	prognostizierte 10-Jahres-Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit Plasmozytom und bösartigen Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90.-) für das Jahr 2024	–	35 297
2	davon Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom (ICD-10 C90.0) durch Ausschluss der Fälle mit ICD-10 C90.1, C90.2 und C90.3	97,3	34 344
3	davon Patientinnen und Patienten mit therapiebedürftigem multiplem Myelom	85,6–92,0	29 398–31 596
4	davon Patientinnen und Patienten, die mindestens 2 Vortherapien einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers erhalten haben	19	5586–6003
5	davon Patientinnen und Patienten in der GKV	87,3	4875–5240

CD: Cluster of Differentiation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: prognostizierte 10-Jahres-Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit Plasmozytom und bösartigen Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90.-) für das Jahr 2024

Der pU schätzt zunächst die 10-Jahres-Prävalenz der Patientinnen und Patienten für das Jahr 2024, indem er für Patientinnen und Patienten mit Diagnosecode C90.- (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) die Fallzahlen der 10-Jahres-Prävalenzen der Jahre 2014 bis 2019 aus einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) mit dem Datenstand 13.09.2022 [2]

heranzieht. Der pU ermittelt aus den Fallzahlen der Jahre 2014 und 2019 [3] eine mittlere jährliche Steigerungsrate von 1,88 % und prognostiziert damit ausgehend vom Kalenderjahr 2019 eine extrapolierte Fallzahl von 35 297 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2024.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom (ICD-10 C90.0) durch Ausschluss der Fälle mit ICD-10 C90.1, C90.2 und C90.3

Da die in Schritt 1 herangezogene Diagnosegruppe (ICD-10 C90.-) neben dem multiplen Myelom (C90.0-) auch die Plasmazellenleukämie (C90.1-), das extramedulläre Plasmozytom (C90.2-) sowie das solitäre Plasmozytom (C90.3-) enthält, grenzt der pU die Fallzahl der Patientinnen und Patienten auf das multiple Myelom (ICD-10 C90.0) ein. Hierzu zieht der pU den im Dossier zu Daratumumab aus dem Jahr 2018 [4] verwendeten Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom an allen Neuerkrankungen der Diagnosegruppe ICD-10 C90.- in Höhe von 97,3 % heran. Dieser Anteilswert beruht auf einer Auswertung von Anteilswerten einzelner Landeskrebsregister. Der pU multipliziert den Anteil von 97,3 % mit der in Schritt 1 berechneten Fallzahl und ermittelt so 34 344 Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit therapiebedürftigem multiplem Myelom

Der pU erläutert, dass innerhalb der Diagnosegruppe ICD-10 C90.0 neben dem multiplen Myelom auch das schwelende multiple Myelom (SMM) enthalten ist. Er führt weiter aus, dass Patientinnen und Patienten mit einem SMM in der Regel keine Symptome haben, jedoch im Verlauf der Erkrankung ein erhöhtes Progressionsrisiko entwickeln können und bei Erfüllung der Kriterien gemäß SLiM (Sixty percent bone marrow plasma cells, Light chain ratio, Magnetic resonance imaging) (d. h. u. a. Klonale Plasmazellen im Knochenmark ≥ 60 %, Freie-Lichtketten-Verhältnis ≥ 100 und Absolutwert von > 100 mg/l oder > 1 fokale Läsion [> 5 mm] in der Ganzkörper-Magnetresonanztomografie-Bildgebung sowie ggf. weitere Kriterien bei einer Plasmazellinfiltration von mehr als 10 %) als therapiebedürftig eingestuft werden [5-7].

Zur Abschätzung des Anteils an Patientinnen und Patienten mit SMM zieht der pU die bereits im Dossier zu Belantamab-Mafodotin aus dem Jahr 2020 [8] verwendete Anteilsspanne von 8 % bis 14,4 % heran. Die Angaben beruhen auf registerbasierten Studien aus Schweden und den USA mit Daten aus den Jahren 2008 bis 2011 bzw. 1970 bis 1995 [9,10]. Der pU wendet die Anteilsspanne der Komplementärwerte von 85,6 % bis 92 % auf die in Schritt 2 berechnete Fallzahl an und ermittelt so 29 398 bis 31 596 Patientinnen und Patienten mit therapiebedürftigem multiplem Myelom.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die mindestens 2 Vortherapien einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers erhalten haben

Zur Quantifizierung der Patientinnen und Patienten für diesen Schritt zieht der pU eine Untersuchung des Versorgungsforschungsprojekts „TherapieMonitor Multiples Myelom“ der TriNetX Oncology GmbH [11] heran. Dieses baut auf der früheren Datenanalyse „TherapieMonitor Multiples Myelom“ auf, die bereits im Rahmen des erstmaligen Verfahrens zu Idecabtagen vicleucel [12] Berücksichtigung gefunden hatte.

Das Versorgungsforschungsprojekt beinhaltet laut pU und TriNetX eine repräsentative, deutschlandweite Datenerhebung von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die seit 2004 mehrfach und seit 2016 kontinuierlich durchgeführt wurde. Der TherapieMonitor umfasst die retrospektive Dokumentation und Auswertung von Therapieverläufen von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom in einer laut pU und TriNetX repräsentativen Stichprobe von Behandlungszentren in Deutschland, welche auf Daten aus Patientenakten basieren. Basierend auf den in den Patientenakten dokumentierten Daten wurde retrospektiv der Therapieverlauf der Patientinnen und Patienten in einem Online-Dokumentationsbogen erfasst.

Die dokumentierenden Zentren wurden vertraglich verpflichtet, alle Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die im Dokumentationszeitraum 2022 behandelt wurden und die die beiden folgenden Einschlusskriterien erfüllen, zu dokumentieren:

- Diagnose Multiples Myelom ICD-10 C90.0
- Kausale Therapie, die im Jahr 2022 angefangen, fortgeführt oder beendet wurde. Als kausale Therapie wurden alle Therapiemaßnahmen verstanden, die im Rahmen der Induktionstherapie, Stammzellmobilisierung, Hochdosistherapie, Stammzelltransplantation, Konsolidierungstherapie oder Erhaltungstherapie durchgeführt werden.

Patientinnen und Patienten mit SMM, monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), solitärem Plasmozytom, Plasmazellenleukämie oder ohne gesicherte Diagnose wurden ausgeschlossen.

Im Analysezeitraum waren entsprechend 3817 erwachsene Patientinnen und Patienten mit behandlungsbedürftigem multiplem Myelom dokumentiert. Von diesen Patientinnen und Patienten befanden sich 1402 Patientinnen und Patienten (37 %) zum Zeitpunkt der Analyse in 3. oder späterer Therapielinie, wobei 1282 Patientinnen und Patienten (34 %) bereits mit mindestens einem Immunmodulator und einem Proteasominhibitor behandelt wurden. Bei

einem Anteil von 19 % (718 Patientinnen und Patienten) wurde zudem eine Therapie mit einem Anti-CD38-Antikörper gegeben.

Als eine Therapielinie wurde in der Analyse die Gesamtheit aller Therapiemaßnahmen (systemische Therapien zur Induktion oder Stammzellmobilisierung, Hochdosistherapien, Stammzelltransplantationen [SZT], Konsolidierungstherapien nach einer SZT, chimäre-Antigenrezeptor(CAR)-T-Zell-Therapien, Erhaltungstherapien und / oder supportive Therapien inkl. Bisphosphonate) definiert, die nach einer Therapieentscheidung durchgeführt wurden, bis ein erneuter Progress bzw. Rezidiv auftrat.

Der pU wendet den Anteil von 19 % auf die Patientenzahlen aus dem vorherigen Schritt an und berechnet so eine Spanne von 5586 bis 6003 erwachsenen Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,3 % [13,14] ermittelt der pU eine Anzahl von 4875 bis 5240 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Aus methodischen Gründen ist die ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 2: Ausschluss der Fälle mit ICD-10 C90.1, C90.2 und C90.3

Der pU überträgt die Anteile der Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom an allen Neuerkrankungen der Diagnosegruppe ICD-10 C90., die allein aus Inzidenzmeldungen gewonnen wurden, auf Prävalenzdaten. Die Übertragung der von neuerkrankten Patientinnen und Patienten gewonnenen Anteile auf in den Vorjahren erkrankte Patientinnen und Patienten führt zur Unsicherheit bei der Einteilung der Zielpopulation.

Zu Schritt 3: Ausschluss der Betroffenen mit SMM

Bei den ermittelten Anteilswerten für die Patientenpopulation mit SMM handelt es sich um Inzidenzangaben. Durch die Übertragung auf eine prävalente Population (Patientinnen und Patienten aus Schritt 2) resultiert Unsicherheit. Überdies ist die Aktualität der verwendeten Anteilswerte aus den registerbasierten Studien aus Schweden und den USA fraglich.

Zu Schritt 4: mindestens 2 Vortherapien einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers

Es bestehen Unsicherheiten hinsichtlich des vom pU aus der Versorgungsforschungsanalyse ermittelten Anteilswertes (19 %):

- Der Anteil wird aus einer Patientenpopulation gewonnen, die zum Betrachtungszeitpunkt eine kausale Therapie erhielt, und ist daher nur eingeschränkt auf die Anzahl aller Patientinnen und Patienten mit einem therapiebedürftigen multiplen Myelom aus Schritt 3 übertragbar. Diese umfassen nicht nur solche unter einer kausalen Therapie, sondern auch diejenigen, die sich nach einer Behandlung in einer ggf. auch längeren Therapiepause befinden oder keine kausale Therapie (stattdessen z. B. Best supportive Care) erhalten.
- Aus der Analyse geht nicht hervor, welche Wirkstoffe der einzelnen Wirkstoffklassen gewählt wurden. Somit kann die Prüfung auf eine vollständige und korrekte Erfassung aller für das Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe nicht erfolgen. Das Fehlen dieser Angaben wurde bereits im Rahmen der für das erstmalige Verfahren zu Idecabtagen vicleucel für den entsprechenden Anteilswert vorgelegten Analyse in der zugehörigen Dossierbewertung [12] angemerkt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Analog zum Vorgehen in Schritt 1 (Abschnitt II 1.3.1) zur Herleitung der 10-Jahres-Prävalenz des Jahres 2024 berechnet der pU die 10-Jahres-Prävalenzen der Jahre 2025 bis 2029 und geht demnach von leicht ansteigenden Fallzahlen aus. Der pU geht unter analogem Berechnen von einer durchschnittlich sinkenden Fallzahl an neu erkrankten Patientinnen und Patienten in den kommenden Jahren aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Idecabtagen vicleucel	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiple Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	4875–5240	Die vom pU angegebene Patientenzahl ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet.
	davon mit 2 bis 3 Vortherapien (Fragestellung 1)	k. A.	-
	davon mit mindestens 4 Vortherapien (Fragestellung 2)	k. A.	-
<p>a. Angaben des pU CD: Cluster of Differentiation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat kurz vor Dossiereinreichung die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die 2 bis 3 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper (Fragestellung 1):

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)
- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind)
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien.

- Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression

gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper (Fragestellung 2):

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)
- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind)
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist)
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist)
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mindestens doppelt-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist)
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist)

- Daratumumab Monotherapie (nur für mindestens dreifach-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet ist)
- Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens dreifach-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet ist)
- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mindestens dreifach-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet ist)

unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien.

Für die folgenden Therapien sind im Dossier keine Angaben zu den Kosten enthalten, da diese Therapieoptionen erst kurz vor der Dossiereinreichung als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt wurden:

- Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason,
- Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason,
- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason,
- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason,
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason,
- Daratumumab Monotherapie,
- Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason sowie
- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison.

Zudem lag kurz vor der Dossiereinreichung noch keine Aufteilung auf die beiden Fragestellungen vor. Die Behandlungsmodi von Idecabtagen vicleucel und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapien unterscheiden sich jedoch nicht hinsichtlich der Teilpopulationen, sodass die Kostenangaben des pU für die Teilpopulationen der relevanten Fragestellungen dargestellt und bewertet werden.

II 2.1 Behandlungsdauer

Für Idecabtagen vicleucel geht der pU in Übereinstimmung mit der Fachinformation [1] von einer Behandlung in Form einer Einzeldosis zur Infusion aus. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer zu den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen weitestgehend den Fachinformationen [15-22].

Für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason setzt der pU 13 Behandlungszyklen mit jeweils 28 Tagen je Folgejahr an. Laut Fachinformation [23] sollte eine über insgesamt 18 Zyklen hinausgehende Behandlung auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen.

Sofern in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Hierbei rundet der pU die Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Idecabtagen vicleucel entsprechen den Angaben in der Fachinformation [1]. Idecabtagen vicleucel wird in der Indikation rezidiertes und refraktäres multiples Myelom bei Erwachsenen mit einer Zieldosis von 420×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen innerhalb eines Bereiches von 260 bis 500×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen infundiert.

Die Verbräuche von Carfilzomib, Bortezomib und pegyliertem liposomalem Doxorubicin [15,16,23] richten sich nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU legt für seine Berechnungen eine KOF von $1,91 \text{ m}^2$ zugrunde, die er anhand der DuBois-Formel [24] und der durchschnittlichen Körpermaße (77,7 kg und 172,5 cm) gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [25] berechnet. Die Verbräuche von Elotuzumab und Isatuximab richten sich nach dem Körpergewicht [17,18].

Für Dexamethason erfolgt der Verbrauch altersabhängig. Dexamethason wird in folgenden Kombinationstherapien für Patientinnen und Patienten > 75 Jahren in niedrigeren Dosierungen angewendet, was zu niedrigeren Verbräuchen führt, die der pU mit Verweis auf den G-BA [26] nicht ansetzt:

- in der Kombination mit Elotuzumab und Pomalidomid gemäß der Fachinformation von Elotuzumab [17] 8 mg statt 28 mg an allen Behandlungstagen in den ersten beiden Zyklen und an Tag 1 des 3. Zyklus sowie 20 mg statt 40 mg an den restlichen Behandlungstagen ab dem 3. Zyklus
- in den Kombinationen mit
 - Daratumumab und Lenalidomid
 - Daratumumab und Pomalidomid
 - Isatuximab und Pomalidomid
 - Pomalidomid

▫ Lenalidomid

gemäß den jeweiligen Fachinformationen [18-21] in einer niedrigeren Dosierung von 20 mg (statt 40 mg) pro Woche

- in der Kombination mit Daratumumab und Bortezomib gemäß der Fachinformation von Daratumumab [19] in den ersten 8 Behandlungszyklen in einer reduzierten Dosierung von 20 mg 1-mal wöchentlich statt an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 pro Zyklus

Für Lenalidomid und Dexamethason setzt der pU in seinen Berechnungen einen Verwurf an, obwohl jeweils im Folgejahr weiterverwendbare Reste der letzten Packung des Vorjahres zu berücksichtigen sind. Dies führt zu Überschätzungen des Verbrauchs für diese Wirkstoffe.

Der pU setzt im Rahmen der Kombinationstherapie mit Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason für Carfilzomib im 1. Jahr einen Verbrauch von 72 Durchstechflaschen à 60 mg auf Basis von 12 Zyklen an. Dies ist nicht ausreichend, da der Verbrauch für den 13. Zyklus unberücksichtigt bleibt [27].

Die Verbräuche der übrigen Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen den Angaben in den entsprechenden Fachinformationen [15-20].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt das Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe mit dem 01.02.2024 an. Der pU weist einen Klinikeinkaufspreis in Höhe von 350 000,00 € als Kosten des zu bewertenden Arzneimittels aus. Zusätzlich ist der Lauer-Taxe ein Klinikeinkaufspreis in Höhe von 240 000,00 € zu entnehmen. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2024 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [28] die Leistung „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ den neuen-Untersuchungs-und-Behandlungsmethoden(NUB)-Status 1 erhält, sodass für das Jahr 2024 ein krankenhausindividuelles NUB-Entgelt für die Kosten von Idecabtagen vicleucel vereinbart werden kann. Die Arzneimittelkosten können somit abweichen.

Die Angaben zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2024 wieder.

Für Daratumumab legt der pU ausschließlich die Kosten für die subkutane Darreichungsform zugrunde.

Für Carfilzomib in der Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason lässt sich der Verbrauch für die Anfangsdosis der ersten 2 Behandlungstage des 1. Zyklus durch eine

wirtschaftlichere Kombination mit jeweils 1 Durchstechflasche mit 10 mg und 1 Durchstechflasche mit 30 mg decken.

Für Lenalidomid und Dexamethason (8 mg; 100 Stück), die der pU bei den Kombinationstherapien Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason und Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ansetzt, veranschlagt der pU einen Herstellerrabatt auf Basis des jeweiligen Präparats. Ein stattdessen auf Basis des Festbetrags berechneter Rabatt fällt niedriger aus.

Für Dexamethason in allen entsprechenden Kombinationstherapien (ausgenommen in der Kombination mit Daratumumab und Bortezomib, mit Bortezomib, mit Daratumumab und Lenalidomid je Folgejahr und mit Lenalidomid im 1. Jahr) sowie für Carfilzomib in der Kombination mit Dexamethason können wirtschaftlichere Packungsgrößen gewählt werden. Zudem ist für Dexamethason (40 mg-Tabletten) aufgrund des vorliegenden Solitärstatus kein Herstellerrabatt zu veranschlagen.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass der pU für die orale Verabreichung von Dexamethason halbe 40 mg-Tabletten zum Erreichen der Wirkstärke von 20 mg heranzieht. Werden stattdessen ausschließlich ganze Tabletten mit 20 mg Dexamethason herangezogen, so führt dies zu geringfügig höheren Kosten.

Für pegyliertes liposomales Doxorubicin kann im 1. Jahr für die Untergrenze (Zieldosis von 57,3 mg) eine wirtschaftlichere Packungskombination (3 \times 20 mg statt 1 \times 50 mg + 1 \times 20 mg pro Behandlungstag) gewählt werden.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Idecabtagen vicleucel

Da gemäß den Tragenden Gründen des G-BA zu bisherigen Verfahren zu Wirkstoffen mit gleichem Wirkprinzip (CAR-T-Zell-Therapien) [29-31] die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Abs. 14 Arzneimittelgesetz ist, stellt der pU die Kosten dafür bei der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht dar. Dies ist nachvollziehbar.

Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformation von Idecabtagen vicleucel [1] zusätzlich vor der Entnahme von Zellen ein Screening der Patientinnen und Patienten auf das Hepatitis-B-Virus, das Hepatitis-C-Virus sowie das humane Immundefizienzvirus erfolgen muss. Die entsprechenden Kosten werden vom pU nicht veranschlagt.

Der pU weist zudem korrekt darauf hin, dass gemäß Fachinformation von Idecabtagen vicleucel [1] als Vorbehandlung eine 3-tägige intravenöse Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LDC) mit Cyclophosphamid in einer Dosis von 300 mg/m² KOF pro Tag sowie Fludarabin mit einer Dosis von 30 mg/m² KOF pro Tag verabreicht wird.

Für Cyclophosphamid ermittelt der pU so korrekt einen Verbrauch pro Gabe von 573 mg. Er setzt einen Gesamtverbrauch von 3 Durchstechflaschen à 1000 mg an. Bei Verwendung von 6 Durchstechflaschen à 200 mg aus einer Packung zu 10 Stück entstehen niedrigere Arzneimittelkosten. Für Fludarabin berechnet der pU korrekt einen Verbrauch pro Gabe von 57 mg und setzt korrekt einen Gesamtverbrauch von 6 Packungen mit jeweils 1 Durchstechflasche zu 50 mg an.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Cyclophosphamid und Fludarabin geben für die von ihm gewählten Packungen korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2024 wieder.

Der pU setzt keine Kosten für die Verabreichung der Infusion für Cyclophosphamid und Fludarabin gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) an. Er veranschlagt für beide Wirkstoffe jeweils Kosten gemäß Hilfstaxe auf Grundlage eines Zuschlags von 100 € je Zubereitung. Die Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].

Für den Fall einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC macht der pU keine Angaben.

Der pU weist darauf hin, dass die Kosten für die gemäß Fachinformation von Idecabtagen vicleucel [1] empfohlene Prämedikation (Paracetamol und Diphenhydramin oder ein alternatives H1-Antihistaminikum) bereits von der pauschalierten stationären Vergütung (diagnosebezogene Fallgruppe [DRG]) im Rahmen der Anwendung von Idecabtagen vicleucel umfasst sind. Dies ist im Abgleich mit Abschnitt 4.2 der Fachinformation [1] nachvollziehbar, wonach die Prämedikation 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Idecabtagen vicleucel empfohlen wird.

Zusätzlich ist darauf hinzuweisen, dass im Rahmen der stationären Gabe von Idecabtagen vicleucel abweichende Kosten anfallen können, die in Form einer pauschalierten Vergütung jeweils über Erlöse aus DRG abgerechnet werden. Hierunter fallen z. B. auch die Kosten der empfohlenen Prämedikation von Idecabtagen vicleucel sowie die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC. Darüber hinaus kann für Idecabtagen vicleucel – zusätzlich zum DRG-Erlös sowie dem krankenhausesindividuellen NUB-Entgelt für die Kosten des Arzneimittels (siehe Abschnitt II 2.3) – ein krankenhausesindividuell zu vereinbarendes Entgelt (unbewertetes Zusatzentgelt ZE2024-220 [34]) für den Zusatzaufwand, der bei Behandlung mit Gabe von CAR-T-Zellen entsteht, vereinbart werden.

Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß Fachinformation von Carfilzomib [23] sollten die Leberenzyme und Bilirubin unabhängig von den Ausgangswerten zu Beginn der Behandlung und monatlich während der

Behandlung kontrolliert werden. Ebenso ist gemäß den Fachinformationen von Lenalidomid [21], Pomalidomid [20] und Daratumumab [19] vor dem Beginn einer Behandlung mit diesen Wirkstoffen der Hepatitis-B-Virus-Status zu bestimmen. Der pU veranschlagt keine entsprechenden Kosten gemäß EBM.

Es fallen für Carfilzomib, Elotuzumab, Isatuximab und pegyliertes liposomales Dexamethason Kosten für die Infusionstherapie gemäß EBM an, die der pU nicht ansetzt. Der pU veranschlagt für Carfilzomib, Elotuzumab, Daratumumab, Bortezomib, Isatuximab und pegyliertes liposomales Dexamethason Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika. Die Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33]. Dabei ist zu beachten, dass für Bortezomib zusätzlich zum vom pU herangezogenen Präparat (als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [15]) auch ein Präparat verfügbar ist, welches für subkutane Injektionen nicht zu verdünnen ist [35] und für das in diesen Fällen keine Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe anfallen.

Der pU setzt Kosten für die Prä- und Postmedikation an, die gemäß den Fachinformation von Elotuzumab [17] und Daratumumab [19] anfallen. Für die Berechnung des Verbrauchs von Dimetinden legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [25] zugrunde. Die vom pU berechneten Kosten sind jedoch überschätzt, da er:

- bei allen angesetzten Wirkstoffen jeweils einen Verwurf veranschlagt und
- bei Dexamethason (oral) (ausgenommen in der Kombination mit Daratumumab und Bortezomib sowie mit Daratumumab und Lenalidomid je Folgejahr) und Famotidin wirtschaftlichere Packungsgrößen zur Verfügung stehen.

Für die übrigen Wirkstoffe berücksichtigt der pU die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entsprechend den Fachinformationen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Idecabtagen vicleucl Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 351 349,22 €. Die vom pU ausgewiesenen Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten ohne Mehrwertsteuer, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe.

Bei Abfrage lässt sich der Lauer-Taxe ein Klinikeinkaufspreis bzw. Erstattungspreis in Höhe von 240 000,00 € entnehmen. Es ist darauf hinzuweisen, dass für Idecabtagen vicleucl für das Jahr 2024 ein krankenhausindividuelles NUB-Entgelt vereinbart werden kann. Die Arzneimittelkosten können somit abweichen.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe, die sich ebenfalls auf die Chemotherapien zur LDC beziehen, können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33]. Im Rahmen einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC fallen abweichende Kosten an.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten für die zu bewertende Therapie sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie die zugehörigen Bewertungen finden sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Idecabtagen vicleucel	Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	350 000,00	751,53	600,00	351 351,53	<p>Für Idecabtagen vicleucel kann für das Jahr 2024 ein krankenhausesindividuelles NUB-Entgelt vereinbart werden. Die Arzneimittelkosten können somit abweichen.</p> <p>Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen.</p> <p>Im Rahmen einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC fallen abweichende Kosten an.</p> <p>Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].</p> <p>Die Kosten fallen nur 1-malig an.</p>

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von ^c :	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem					
▪ Carfilzomib + Lenalidomid+ Dexamethason davon:	multiplem Myelom, die 2 bis 3 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie	1. Jahr: 77 209,99 ^b je Folgejahr: 60 416,20	1. Jahr: 20,90 je Folgejahr: 13,20	1. Jahr: 7600,00 je Folgejahr: 5200,00	1. Jahr: 84 830,89 je Folgejahr: 61 186,19	Die Arzneimittelkosten für das 1. Jahr sind unterschätzt, da für Carfilzomib ein zu geringer Verbrauch angesetzt wurde. Die Arzneimittelkosten je Folgejahr liegen mit der vom pU angesetzten Behandlungsdauer in einer plausiblen Größenordnung. Es können Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].
Carfilzomib	eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen	1. Jahr: 76 453,20 je Folgejahr: 55 216,20	0	1. Jahr: 7600,00 je Folgejahr: 5200,00	1. Jahr: 84 053,20 je Folgejahr: 60 416,20	
Lenalidomid	Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper	1. Jahr: 534,70 je Folgejahr: 534,70	1. Jahr: 20,90 je Folgejahr: 13,20	0	1. Jahr: 555,60 je Folgejahr: 547,90	
Dexamethason	(Fragestellung 1)	1. Jahr und je Folgejahr: 222,09	0	0	1. Jahr und je Folgejahr: 222,09	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
▪ Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason davon:	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die 2 bis 3 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper (Fragestellung 1)	1. Jahr: 89 043,26 je Folgejahr: 77 223,76	1. Jahr: 270,11– 272,81 je Folgejahr: 245,98 ^b – 248,68 ^b	1. Jahr: 3000,00 je Folgejahr: 2600,00	1. Jahr: 92 313,37– 92 316,07 je Folgejahr: 80 069,74– 80 072,44	Die Arzneimittelkosten liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen, da ein Verwurf bei der Begleitmedikation veranschlagt wurde und weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden können. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].
Elotuzumab		1. Jahr: 88 213,80 je Folgejahr: 76 451,96	1. Jahr: 249,21– 251,91 je Folgejahr: 232,78– 235,48	1. Jahr: 3000,00 je Folgejahr: 2600,00	1. Jahr: 91 463,01– 91 564,71 je Folgejahr: 79 284,74– 79 287,44	
Lenalidomid		1. Jahr: 534,70 je Folgejahr: 534,70	1. Jahr: 20,90 je Folgejahr: 13,20	0	1. Jahr: 555,60 je Folgejahr: 547,90	
Dexamethason		1. Jahr: 294,76 je Folgejahr: 237,10	0	0	1. Jahr: 294,76 je Folgejahr: 237,10	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
▪ Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason davon:	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die 2 bis 3 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper (Fragestellung 1)	1. Jahr: 199 531,66 je Folgejahr: 187 713,75	1. Jahr: 201,54 ^b – 204,29 je Folgejahr: 147,84– 150,59	1. Jahr: 1900,00 je Folgejahr: 1300,00	1. Jahr: 201 633,20– 201 635,95 je Folgejahr: 189 161,59– 189 164,34	Die Arzneimittelkosten liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen, da die Arzneimittelkosten der Begleitmedikation überschätzt sind und Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden können. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].
Elotuzumab		1. Jahr: 88 213,80 je Folgejahr: 76.451,96	1. Jahr: 180,64– 183,39 je Folgejahr: 134,64– 137,39	1. Jahr: 1900,00 je Folgejahr: 1300,00	1. Jahr: 90 294,44– 90 297,19 je Folgejahr: 77 886,60– 77 889,35	
Pomalidomid		1. Jahr: 111 053,02 je Folgejahr: 111 053,02	1. Jahr: 20,90 je Folgejahr: 13,20	0	1. Jahr: 111 073,92 je Folgejahr: 111 066,22	
Dexamethason		1. Jahr: 264,84 je Folgejahr: 208,77	0	0	1. Jahr: 264,84 je Folgejahr: 208,77	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
▪ Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason davon:	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die 2 bis 3 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper (Fragestellung 1)	1. Jahr: 130 370,22 je Folgejahr: 77 159,42	1. Jahr: 266,85– 269,99 je Folgejahr: 160,46– 163,21	1. Jahr: 5300,00 je Folgejahr: 1300,00	1. Jahr: 135 937,07– 135 940,21 je Folgejahr: 78 619,88– 78 622,63	Die Arzneimittelkosten liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen, da ein Verwurf bei der Begleitmedikation veranschlagt wurde und weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden können. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].
Daratumumab		1. Jahr: 124 642,14 je Folgejahr: 77 159,42	1. Jahr: 258,05 ^b – 261,19 je Folgejahr: 160,46– 163,21	1. Jahr: 2100,00 je Folgejahr: 1300,00	1. Jahr: 127 000,19– 127 003,33 je Folgejahr: 78 619,46– 78 622,63	
Bortezomib		1. Jahr: 5603,52 je Folgejahr: 0	1. Jahr: 8,80 je Folgejahr: 0	1. Jahr: 3200,00 je Folgejahr: 0	1. Jahr: 8812,32 je Folgejahr: 0	
Dexamethason		1. Jahr: 124,56 je Folgejahr: 0	0	0	1. Jahr: 124,56 je Folgejahr: 0	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason davon: 	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die 2 bis 3 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper (Fragestellung 1)	1. Jahr: 137 172,08 je Folgejahr: 77 842,18	1. Jahr: 352,98– 356,12 je Folgejahr: 215,18– 217,93	1. Jahr: 2300,00 je Folgejahr: 1300,00	1. Jahr: 139 825,06– 139 828,20 je Folgejahr: 79 357,36– 79 360,11	Die Arzneimittelkosten liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen, da ein Verwurf bei der Begleitmedikation veranschlagt wurde und weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden können. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].
Daratumumab		1. Jahr: 136 512,82 je Folgejahr: 77 159,42	1. Jahr: 332,08– 335,22 je Folgejahr: 201,98 ^b – 204,73 ^b	1. Jahr: 2300,00 je Folgejahr: 1300,00	1. Jahr: 139 144,90– 139 148,04 je Folgejahr: 78 661,40– 78 664,15	
Lenalidomid		1. Jahr: 534,70 je Folgejahr: 534,70	1. Jahr: 20,90 je Folgejahr: 13,20	0	1. Jahr: 555,60 je Folgejahr: 547,90	
Dexamethason		1. Jahr: 124,56 je Folgejahr: 148,06	0	0	1. Jahr: 124,56 je Folgejahr: 148,06	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
▪ Daratumumab + Carfilzomib + Dexamethason	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem	keine Angabe				Der pU führt keine Kostenberechnung durch.
▪ Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason davon:	multiplem Myelom, die 2 bis 3 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper (Fragestellung 1)	1. Jahr: 247 690,40 je Folgejahr: 188 485,06	1. Jahr: 352,98– 356,12 je Folgejahr: 215,18– 217,93	1. Jahr: 2300,00 je Folgejahr: 1300,00	1. Jahr: 250 343,38– 250 346,52 je Folgejahr: 190 000,24– 190 002,99	Die Arzneimittelkosten liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen, da ein Verwurf bei der Begleitmedikation veranschlagt wurde und weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden können. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].
Daratumumab		1. Jahr: 136 512,82 je Folgejahr: 77 159,42	1. Jahr: 332,08– 335,22 je Folgejahr: 201,98– 204,73	1. Jahr: 2300,00 je Folgejahr: 1300,00	1. Jahr: 139 144,90– 139 148,04 je Folgejahr: 78 661,40– 78 664,15	
Pomalidomid		1. Jahr: 111 053,02 je Folgejahr: 111 053,02	1. Jahr: 20,90 je Folgejahr: 13,20	0	1. Jahr: 111 073,92 je Folgejahr: 111 066,22	
Dexamethason		1. Jahr: 124,56 je Folgejahr: 272,62	0	0	1. Jahr: 124,56 je Folgejahr: 272,62	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
▪ Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem	keine Angabe				Der pU führt keine Kostenberechnung durch.
▪ Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason davon:	multiplem Myelom, die 2 bis 3 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper (Fragestellung 1)	1. Jahr: 196 872,14 je Folgejahr: 190 751,10	1. Jahr: 921,34– 923,94 je Folgejahr: 847,29– 849,99	1. Jahr: 2800,00 je Folgejahr: 2600,00	1. Jahr: 200 593,38– 200 596,08 je Folgejahr: 194 198,39– 194 201,09	Die Arzneimittelkosten liegen in einer plausiblen Größenordnung. Es können Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].
Isatuximab		1. Jahr: 85 694,56 je Folgejahr: 79 573,52	1. Jahr: 900,34– 903,04 je Folgejahr: 834,09– 836,79	1. Jahr: 2800,00 je Folgejahr: 2600,00	1. Jahr: 89 394,90– 89 397,60 je Folgejahr: 83 007,61– 83 010,31	
Pomalidomid		1. Jahr: 111 053,02 je Folgejahr: 111 053,02	1. Jahr: 20,90 je Folgejahr: 13,20	0	1. Jahr: 111 073,92 je Folgejahr: 111 066,22	
Dexamethason		1. Jahr: 124,56 je Folgejahr: 124,56	0	0	1. Jahr: 124,56 je Folgejahr: 124,56	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason^d ▪ Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason^e 	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die 2 bis 3 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben;	keine Angabe				Der pU führt keine Kostenberechnung durch.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Carfilzomib + Dexamethason davon: 		1. Jahr: 163 746,99 je Folgejahr: 165 870,69	0	1. Jahr: 7800,00 je Folgejahr: 7800,00	1. Jahr: 171 546,99 je Folgejahr: 173 670,69	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da für beide Wirkstoffe ein Verwurf veranschlagt wurde und wirtschaftlichere Packungsgrößen zur Verfügung stehen. Es können Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].
Carfilzomib	1. Jahr: 163 524,90 je Folgejahr: 165 648,60	0	1. Jahr: 7800,00 je Folgejahr: 7800,00	1. Jahr: 171 324,90 je Folgejahr: 173 448,60		
Dexamethason	Anti-CD38-Antikörper (Fragestellung 1)	1. Jahr und je Folgejahr: 222,09	0	0	1. Jahr und je Folgejahr: 222,09	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von ^f :	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper (Fragestellung 2)					
▪ Carfilzomib + Lenalidomid+ Dexamethason davon:		1. Jahr: 77 209,99 ^b je Folgejahr: 60 416,20	1. Jahr: 20,90 je Folgejahr: 13,20	1. Jahr: 7600,00 je Folgejahr: 5200,00	1. Jahr: 84 830,89 je Folgejahr: 61 186,19	Die Arzneimittelkosten für das 1. Jahr sind unterschätzt, da für Carfilzomib ein zu geringer Verbrauch angesetzt wurde. Die Arzneimittelkosten je Folgejahr liegen mit der vom pU angesetzten Behandlungsdauer in einer plausiblen Größenordnung. Es können Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].
Carfilzomib		1. Jahr: 76 453,20 je Folgejahr: 55 216,20	0	1. Jahr: 7600,00 je Folgejahr: 5200,00	1. Jahr: 84 053,20 je Folgejahr: 60 416,20	
Lenalidomid		1. Jahr: 534,70 je Folgejahr: 534,70	1. Jahr: 20,90 je Folgejahr: 13,20	0	1. Jahr: 555,60 je Folgejahr: 547,90	
Dexamethason		1. Jahr und je Folgejahr: 222,09	0	0	1. Jahr und je Folgejahr: 222,09	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
▪ Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason davon:	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper (Fragestellung 2)	1. Jahr: 89 043,26 je Folgejahr: 77 223,76	1. Jahr: 270,11 ^b – 272,81 ^b je Folgejahr: 245,98– 248,68	1. Jahr: 3000,00 je Folgejahr: 2600,00	1. Jahr: 92 313,37– 92 316,07 je Folgejahr: 80 069,74– 80 072,44	Die Arzneimittelkosten liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen, da ein Verwurf bei der Begleitmedikation veranschlagt wurde und weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden können. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].
Elotuzumab		1. Jahr: 88 213,80 je Folgejahr: 76 451,96	1. Jahr: 249,21– 251,91 je Folgejahr: 232,78– 235,48	1. Jahr: 3000,00 je Folgejahr: 2600,00	1. Jahr: 91 463,01– 91 564,71 je Folgejahr: 79 284,74– 79 287,44	
Lenalidomid		1. Jahr: 534,70 je Folgejahr: 534,70	1. Jahr: 20,90 je Folgejahr: 13,20	0 je Folgejahr:	1. Jahr: 555,60 je Folgejahr: 547,90	
Dexamethason		1. Jahr: 294,76 je Folgejahr: 237,10	0 je Folgejahr:	0 je Folgejahr:	1. Jahr: 294,76 je Folgejahr: 237,10	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
▪ Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason davon:	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper (Fragestellung 2)	1. Jahr: 199 531,66 je Folgejahr: 187 713,75	1. Jahr: 201,54 ^b – 204,29 je Folgejahr: 147,84– 150,59	1. Jahr: 1900,00 je Folgejahr: 1300,00	1. Jahr: 201 633,20– 201 635,95 je Folgejahr: 189 161,59– 189 164,34	Die Arzneimittelkosten liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen, da die Arzneimittelkosten der Begleitmedikation überschätzt sind Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden können. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].
Elotuzumab		1. Jahr: 88 213,80 je Folgejahr: 76 451,96	1. Jahr: 180,64– 183,39 je Folgejahr: 134,64– 137,39	1. Jahr: 1900,00 je Folgejahr: 1300,00	1. Jahr: 90 294,44– 90 297,19 je Folgejahr: 77 886,60– 77 889,35	
Pomalidomid		1. Jahr: 111 053,02 je Folgejahr: 111 053,02	1. Jahr: 20,90 je Folgejahr: 13,20	0	1. Jahr: 111 073,92 je Folgejahr: 111 066,22	
Dexamethason		1. Jahr: 264,84 je Folgejahr: 208,77	0	0	1. Jahr: 264,84 je Folgejahr: 208,77	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
▪ Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason davon:	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper (Fragestellung 2)	1. Jahr: 130 370,22 je Folgejahr: 77 159,42	1. Jahr: 266,85- 269,99 je Folgejahr: 160,46- 163,21	1. Jahr: 5300,00 je Folgejahr: 1300,00	1. Jahr: 135 937,07- 135 940,21 je Folgejahr: 78 619,88- 78 622,63	Die Arzneimittelkosten liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen, da ein Verwurf bei der Begleitmedikation veranschlagt wurde und weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden können. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].
Daratumumab		1. Jahr: 124 642,14 je Folgejahr: 77 159,42	1. Jahr: 258,05 ^b - 261,19 je Folgejahr: 160,46- 163,21	1. Jahr: 2100,00 je Folgejahr: 1300,00	1. Jahr: 127 000,19- 127 003,33 je Folgejahr: 78 619,46- 78 622,63	
Bortezomib		1. Jahr: 5603,52 je Folgejahr: 0	1. Jahr: 8,80 je Folgejahr: 0	1. Jahr: 3200,00 je Folgejahr: 0	1. Jahr: 8812,32 je Folgejahr: 0	
Dexamethason		1. Jahr: 124,56 je Folgejahr: 0	0	0	1. Jahr: 124,56 je Folgejahr: 0	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
▪ Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason davon:	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper (Fragestellung 2)	1. Jahr: 137 172,08 je Folgejahr: 77 842,18	1. Jahr: 352,98– 356,12 je Folgejahr: 215,18– 217,93	1. Jahr: 2300,00 je Folgejahr: 1300,00	1. Jahr: 139 825,06– 139 828,20 je Folgejahr: 79 357,36– 79 360,11	Die Arzneimittelkosten liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen, da ein Verwurf bei der Begleitmedikation veranschlagt wurde und weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden können. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].
Daratumumab		1. Jahr: 136 512,82 je Folgejahr: 77 159,42	1. Jahr: 332,08– 335,22 je Folgejahr: 201,98 ^b – 204,73 ^b	1. Jahr: 2300,00 je Folgejahr: 1300,00	1. Jahr: 139 144,90– 139 148,04 je Folgejahr: 78 661,40– 78 664,15	
Lenalidomid		1. Jahr: 534,70 je Folgejahr: 534,70	1. Jahr: 20,90 je Folgejahr: 13,20	0	1. Jahr: 555,60 je Folgejahr: 547,90	
Dexamethason		1. Jahr: 124,56 je Folgejahr: 148,06	0	0	1. Jahr: 124,56 je Folgejahr: 148,06	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
▪ Daratumumab + Carfilzomib + Dexamethason	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem	keine Angabe				Der pU führt keine Kostenberechnung durch.
▪ Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason davon:	multiples Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper (Fragestellung 2)	1. Jahr: 247 690,40 je Folgejahr: 188 485,06	1. Jahr: 352,98– 356,12 je Folgejahr: 215,18– 217,93	1. Jahr: 2300,00 je Folgejahr: 1300,00	1. Jahr: 250 343,38– 250 346,52 je Folgejahre: 190 000,24– 190 002,99	Die Arzneimittelkosten liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen, da ein Verwurf bei der Begleitmedikation veranschlagt wurde und weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden können. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].
Daratumumab		1. Jahr: 136 512,82 je Folgejahr: 77 159,42	1. Jahr: 332,08– 335,22 je Folgejahr: 201,98– 204,73	1. Jahr: 2300,00 je Folgejahr: 1300,00	1. Jahr: 139 144,90– 139 148,04 je Folgejahr: 78 661,40– 78 664,15	
Pomalidomid		1. Jahr: 111 053,02 je Folgejahr: 111 053,02	1. Jahr: 20,90 je Folgejahr: 13,20	0	1. Jahr: 111 073,92 je Folgejahr: 111 066,22	
Dexamethason		1. Jahr: 124,56 je Folgejahr: 272,62	0	0	1. Jahr: 124,56 je Folgejahr: 272,62	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
▪ Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem	keine Angabe				Der pU führt keine Kostenberechnung durch.
▪ Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason davon:	multiplem Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper (Fragestellung 2)	1. Jahr: 196 872,14 je Folgejahr: 190 751,10	1. Jahr: 921,34– 923,94 je Folgejahr: 847,29– 849,99	1. Jahr: 2800,00 je Folgejahr: 2600,00	1. Jahr: 200 593,38– 200 596,08 je Folgejahr: 194 198,39– 194 201,09	Die Arzneimittelkosten liegen in einer plausiblen Größenordnung. Es können Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].
Isatuximab		1. Jahr: 85 694,56 je Folgejahr: 79 573,52	1. Jahr: 900,34– 903,04 je Folgejahr: 834,09– 836,79	1. Jahr: 2800,00 je Folgejahr: 2600,00	1. Jahr: 89 394,90– 89 397,60 je Folgejahr: 83 007,61– 83 010,31	
Pomalidomid		1. Jahr: 111 053,02 je Folgejahr: 111 053,02	1. Jahr: 20,90 je Folgejahr: 13,20	0	1. Jahr: 111 073,92 je Folgejahr: 111 066,22	
Dexamethason		1. Jahr: 124,56 je Folgejahr: 124,56	0	0	1. Jahr: 124,56 je Folgejahr: 124,56	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason^d ▪ Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason^e ▪ Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason 	Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper (Fragestellung 2)	keine Angabe				Der pU führt keine Kostenberechnung durch.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Carfilzomib + Dexamethason davon: 		1. Jahr: 163 746,99 je Folgejahr: 165 870,69	0	1. Jahr: 7800,00 je Folgejahr: 7800,00	1. Jahr: 171 546,99 je Folgejahr: 173 670,69	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da für beide Wirkstoffe ein Verwurf veranschlagt wurde und wirtschaftlichere Packungsgrößen zur Verfügung stehen. Es können Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].
Carfilzomib		1. Jahr: 163 524,90 je Folgejahr: 165 648,60	0	1. Jahr: 7800,00 je Folgejahr: 7800,00	1. Jahr: 171 324,90 je Folgejahr: 173 448,60	
Dexamethason	1. Jahr: 222,09 je Folgejahr: 222,09	0	0	1. Jahr: 222,09 je Folgejahr: 222,09		

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pomalidomid + Dexamethason^b davon: 	Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben;	1. Jahr 111 275,11 je Folgejahr: 111 275,11	1. Jahr 20,19 je Folgejahr: 13,20	0	1. Jahr 111 296,01 je Folgejahr: 111 288,31	Die Arzneimittelkosten liegen in einer plausiblen Größenordnung. Es können im 1. Jahr Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden.
Pomalidomid		1. Jahr 111 053,02 je Folgejahr: 111 053,02	1. Jahr 20,90 je Folgejahr: 13,20	0	1. Jahr 111 073,92 je Folgejahr: 111 066,22	
Dexamethason		222,09	0	0	222,09	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lenalidomid + Dexamethason^b davon: 	Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper (Fragestellung 2)	1. Jahr 854,81 je Folgejahr: 756,79	1. Jahr 20,90 je Folgejahr: 13,20	0	1. Jahr 875,71 je Folgejahr: 769,99	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da bei Lenalidomid kein Verwurf zu veranschlagen ist. Es können im 1. Jahr Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden.
Lenalidomid		1. Jahr 534,70 je Folgejahr: 534,70	1. Jahr 20,90 je Folgejahr: 13,20	0	1. Jahr 555,60 je Folgejahr: 547,90	
Dexamethason		1. Jahr 320,11 je Folgejahr: 222,09	0	0	1. Jahr 320,11 je Folgejahr: 222,09	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin^b davon: 	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper (Fragestellung 2)	1. Jahr 23 058,16– 45 627,56	1. Jahr 16,80– 36,54	1. Jahr 4000,00– 8700,00	1. Jahr 27 074,96– 54 364,10	Die Arzneimittelkosten sind für das 1. Jahr in der Untergrenze überschätzt, da hier für pegyliertes liposomales Doxorubicin eine wirtschaftlichere Packungskombination gewählt werden kann. Die Arzneimittelkosten der Obergrenze für das 1. Jahr sowie für die Folgejahre liegen hingegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind plausibel. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].
Bortezomib		je Folgejahr: 45 627,56	je Folgejahr: 36,54 ^b	je Folgejahr: 8700,00	je Folgejahr: 54 364,10	
		1. Jahr 5603,52– 12 257,70	1. Jahr 8,80–19,14	1. Jahr 3200,00– 6960,00	1. Jahr 8812,32– 19 236,84	
pegyliertes liposomales Doxorubicin		je Folgejahr: 12 257,70	je Folgejahr: 19,14	je Folgejahr: 6960,00	je Folgejahr: 19 236,84	
		1. Jahr 17 454,64– 33 369,86	1. Jahr 8,00–17,40	1. Jahr 800,00– 1740,00	1. Jahr 18 262,64– 35 127,26	
		je Folgejahr: 33 369,86	je Folgejahr: 17,40	je Folgejahr: 1740,00	je Folgejahr: 35 127,26	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib + Dexamethason^b davon: 	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper (Fragestellung 2)	1. Jahr 2875,79– 5751,58 je Folgejahr: 0	1. Jahr 4,40–8,80 je Folgejahr: 0	1. Jahr 1600,00– 3200,00 je Folgejahr: 0	1. Jahr 4480,19– 8960,38 je Folgejahr: 0	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind plausibel. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [32,33].
Bortezomib		1. Jahr 2801,76– 5603,52 je Folgejahr: 0	1. Jahr 4,40–8,80 je Folgejahr: 0	1. Jahr 1600,00– 3200,00 je Folgejahr: 0	1. Jahr 4406,16– 8812,32 je Folgejahr: 0	
Dexamethason		1. Jahr 74,03–148,06 je Folgejahr: 0	0	0	1. Jahr 74,03–148,06 je Folgejahr: 0	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab Monotherapie^h ▪ Cyclophosphamid Monotherapie^h ▪ Cyclophosphamid + Dexamethason^h ▪ Melphalan Monotherapie^h ▪ Melphalan + Prednisolon^h ▪ Melphalan + Prednison^h 	Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper (Fragestellung 2)	keine Angabe				Der pU führt keine Kostenberechnung durch.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU. Sie beziehen sich auf abweichende Patientengruppen. Jedoch unterscheiden sich die Kosten nicht hinsichtlich der Patientengruppen, sodass die Angaben des pU für die Teilpopulationen der relevanten Fragestellungen dargestellt und bewertet werden.</p> <p>b. Angabe aus der Tabellenkalkulation des pU [27]</p> <p>c. unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien</p> <p>d. nur für Patientinnen und Patienten, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind</p> <p>f. unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien</p> <p>g. nur für mindestens doppelt-refraktäre Patientinnen und Patienten, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind</p> <p>h. nur für mindestens dreifach refraktäre Patientinnen und Patienten, die für eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet sind</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU weist darauf hin, dass aufgrund der Neuartigkeit des Behandlungsansatzes im Anwendungsgebiet keine belastbare Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile möglich ist.

Der pU führt die in Abschnitt 4.3 in Verbindung mit Abschnitt 6.1 der Fachinformation von Idecabtagen vicleucel [1] genannten Kontraindikationen auf und verweist demgemäß auch auf die zu beachtenden Kontraindikationen gegen die LDC mit Fludarabin oder Cyclophosphamid. Da keine Daten zu den Anteilen an Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen vorliegen, geht der pU davon aus, dass die ermittelte GKV-Zielpopulation hierdurch nicht eingeschränkt wird. Es sei dennoch nicht davon auszugehen, dass alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet mit Idecabtagen vicleucel behandelt werden.

Der pU weist ebenso darauf hin, dass Idecabtagen vicleucel gemäß Fachinformation [1] zur ausschließlichen Verwendung in qualifizierten Behandlungszentren bestimmt ist und als 1-malige Infusion erfolgt und insofern keine Therapieabbrüche bei der Ermittlung der Versorgungsanteile zu berücksichtigen sind. Da derzeit keine Daten zu Patienten- und Arztpräferenzen vorliegen, sei ein Einbezug dieser in die Berechnung der Versorgungsanteile nicht möglich.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bristol-Myers Squibb. Produktinformation ABECMA 260-500 x 106 Zellen Infusionsdispersion. 2024.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 03.10.2023]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Bristol-Myers Squibb GmbH, Co K. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Elotuzumab (EMPLICITI®). 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4897/2021_06_30_Modul4B_Elotuzumab.pdf.
4. Janssen-Cilag. Daratumumab (Darzalex); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 09.01.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/402/#dossier>.
5. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S et al. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. Dtsch Arztebl Int 2016; 113(27-28): 470-476. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0470>.
6. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. Blood Cancer J 2018; 8(6): 59. <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0077-4>.
7. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014; 15(12): e538-e548. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5) Y3 - 19.05.2020.
8. GlaxoSmithKline. Belantamab-Mafodotin (Blenrep); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 04.06.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/594/#dossier>.
9. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM et al. Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma. N Engl J Med 2007; 356(25): 2582-2590. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070389>.
10. Kristinsson SY, Holmberg E, Blimark C. Treatment for high-risk smoldering myeloma. N Engl J Med 2013; 369(18): 1762-1763. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1310911>.
11. TriNet X. Oncology. TherapieMonitor; Multiples Myelom.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-01_idecabtagen-vicleucel_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
13. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2022 [online]. 2022. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf.
14. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag zum Quartalsende, Geschlecht [online]. 2023 [Zugriff: 18.06.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1701726308022&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0003&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
15. medac. Fachinformation Bortezomib medac 2,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 18.06.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022998>.
16. Baxter Holding. Fachinformation Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 18.06.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023524>.
17. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation EMPLICITI [online]. 2023 [Zugriff: 18.06.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021088>.
18. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 18.06.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022995>.
19. Janssen-Cilag International. Fachinformation Darzalex 1800 mg Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 18.06.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023056>.
20. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation IMNOVID Hartkapseln [online]. 2023 [Zugriff: 18.06.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014845>.
21. AbZ Pharma. Lenalidomid beta 25 mg Hartkapseln [online]. 2023 [Zugriff: 18.06.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023565>.
22. TAD Pharma. Fachinformation Dexamethason TAD 20 mg/ - 40 mg Tabletten [online]. 2022 [Zugriff: 18.06.2024]. URL: https://www.tad.de/media/products/de/rx/gen_pdf/2023/Dexamethason_TAD_20_mg_und_40_mg_Tabletten_491347_69609_Stand_Januar_2022.pdf.

23. Amgen. Fachinformation Kyprolis 10/30/60 mg Pulver [online]. 2023 [Zugriff: 18.06.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020855>.
24. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Nutrition 1989; 5(5): 303-311.
25. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf (Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason)) [online]. 2022 [Zugriff: 18.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8817/2022-09-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-812_TrG.pdf.
27. Bristol-Myers Squibb. Berechnung der Jahrestherapiekosten von Ide-Cel.
28. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2024: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2024 [Zugriff: 15.03.2024]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/13626/file/Aufstellung_Informationen_NUB_DRG_2024.pdf.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Axicabtagen-Ciloleucl [online]. 2019 [Zugriff: 18.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5741/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucl_D-406_D-416_TrG.pdf.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tisagenlecleucl Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. 2020 [Zugriff: 18.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6853/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucl_DLBCL_D-530_TrG.pdf.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Ciltacabtagen autoleucl (rezidiertes / refraktäres Multiples Myelom, nach mind. 3 Vortherapien) [online]. 2023 [Zugriff: 18.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9716/2023-08-17_AM-RL-XII_Ciltacabtagen%20autoleucl_D-919_TrG.pdf.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.
33. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
34. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; aG-DRG-Version 2024 und Pflegeerlöskatalog 2024 [online]. 2023 [Zugriff: 15.03.2024]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/13673/file/Fallpauschalenkatalog%202024_2024-02-23.pdf.
35. Stadapharm. Bortezomib STADA 2,5 mg/ml Injektionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 11.06.2024]. URL: https://www.stada.de/media/q1ueinzm/fi-bortezomib-stada-3-5-mg_7-mg-2-5-mg-ml-injektionsloesung.pdf.