

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Idecabtagen vicleucel (Multiples Myelom, mind. 3
Vortherapien)

Vom 16. Juni 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. Juli 2022 BAnz AT 02.08.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Idecabtagen vicleucel wie folgt ergänzt:**

Beschluss wurde aufgehoben

Idecabtagen vicleucel

Beschluss vom: 16. Juni 2022

In Kraft getreten am: 16. Juni 2022

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. August 2021):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Juni 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Idecabtagen vicleucel ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V.m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen, Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Idecabtagen vicleucel:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- Studie KarMMa: offene, einarmige, multizentrische, multinationale Phase II-Studie; Datenschnitt vom 21. Dezember 2020
- Studie CRB-401: offene, zweiteilige, einarmige, multizentrische Phase I-Studie; Datenschnitt vom 7. April 2020
- Zulassungskonforme Teilpopulation der Studien KarMMa und CRB-401 (Erwachsene, die eine zulassungskonforme Zieldosierung von 260 – 500 x 10⁶ lebensfähige CAR-positive T-Zellen erhalten haben)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. April 2022) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel)	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben (OS)		
CRB-401	42	n. b. ^a 12 (28,6)
KarMMa	136	23,3 [20,2; 32,1] ^b 69 (50,7)

Morbidität

Endpunkt	Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel)	
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Progressionsfreies Überleben (PFS)^c		
CRB-401	42	9,9 [7,3; 12,9] 34 (81,0)
KarMMa	136	9,1 [6,7; 12,0] 111 (81,6)
Endpunkt	Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel)	
	N ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Studie KarMMa: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^e		
Es liegen keine verwertbaren Daten vor. ^f		
Studie KarMMa: EORTC-QLQ-C30^g		
Es liegen keine verwertbaren Daten vor. ^f		
Studie KarMMa: EORTC-QLQ-MY20^g		
Es liegen keine verwertbaren Daten vor. ^f		

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel)	
	N ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Studie KarMMa: EORTC-QLQ-C30^h		
Es liegen keine verwertbaren Daten vor. ^f		
Studie KarMMa: EORTC-QLQ-MY20^h		
Es liegen keine verwertbaren Daten vor. ^f		

Nebenwirkungen

Endpunkt	Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel)					
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	Leukapherese bis lymphodepletierende Chemotherapie (LDC) ⁱ		lymphodepletierende Chemotherapie (LDC) bis Ide-Cel-Infusion		Ide-Cel-Infusion bis Ende Nachbeobachtung ^{j,k}	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
KarMMa	136	30 (22,1)	124	8 (6,5)	124	86 (69,4)
CRB-401	42	7 (16,7)	38	1 (2,6)	38	29 (76,3)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)						
KarMMa	136	48 (35,3)	124	67 (54,0)	124	123 (99,2)
CRB-401	42	13 (31,0)	38	25 (65,8)	38	37 (97,4)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)						
Personen mit mindestens einem UESI unabhängig vom Schweregrad						
KarMMa	136	54 (39,7)	124	78 (62,9)	124	123 (99,2)
CRB-401	42	24 (57,1)	38	30 (78,9)	38	38 (100,0)
Personen mit ≥ 1 schweres UESI ≥ Grad 3						
KarMMa	136	39 (28,7)	124	69 (50,7)	124	122 (89,7)
CRB-401	42	11 (26,2)	38	24 (63,2)	38	36 (94,7)
Personen mit ≥ 1 schwerwiegendes UESI						
KarMMa	136	14 (10,3)	124	6 (4,4)	124	69 (50,7)
CRB-401	42	4 (9,5)	38	1 (2,6)	38	22 (57,9)

Endpunkt	Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel)					
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)				
	Leukapherese bis lymphodepletierende Chemotherapie (LDC) ⁱ	lymphodepletierende Chemotherapie (LDC) bis Ide-Cel-Infusion	Ide-Cel-Infusion bis Ende Nachbeobachtung ^{j,k}			
Zytokin-Freisetzungssyndrom						
KarMMa	136	0	124	0	124	105 (84,7)
CRB-401	42	0	38	0	38	35 (92,1)
Zytopenie – Gesamt						
KarMMa	136	41 (30,1)	124	71 (57,3)	124	120 (96,8)
CRB-401	42	18 (42,9)	38	27 (71,1)	38	35 (92,1)
Infektionen – Gesamt						
KarMMa	136	13 (9,6)	124	8 (6,5)	124	87 (70,2)
CRB-401	42	3 (7,1)	38	4 (10,5)	38	29 (76,3)
Neue Malignität						
KarMMa	136	0	124	0	124	9 (7,3)
CRB-401	42	0	38	0	38	5 (13,2)
Makrophagenaktivierungssyndrom						
KarMMa	136	0	124	0	124	4 (3,2)
CRB-401	42	0	38	0	38	0
Neurologische Toxizität – breit^l						
KarMMa	136	10 (7,4)	124	31 (25,0)	124	87 (70,2)
CRB-401	42	9 (21,4)	38	9 (23,7)	38	33 (86,8)
Neurologische Toxizität – fokussiert^m						
KarMMa	136	0	124	0	124	51 (41,1)
CRB-401	42	3 (7,1)	38	1 (2,6)	38	20 (52,6)
<p>a Die mediane Überlebensdauer wird als nicht valide erachtet und nicht berücksichtigt, aufgrund der zahlreichen Zensurierungen und einer im Vergleich zum Ausmaß des Schätzers für das Gesamtüberleben (35 Monate) sehr kurzen medianen Beobachtungsdauer von etwa 17 Monaten, sowie da bei etwa 23 % der Personen der CRB-401 Studie keine Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens über den Krankheitsprogress hinaus erfolgte.</p> <p>b Zeit von der Aufnahme in die Studie bzw. der Leukapherese bis Tod oder Zensurierung. Personen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensuriert. Eine Ausnahme bildeten Personen, die nach dem Datenschnitt nachweislich lebten oder verstorben waren; diese wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensuriert.</p> <p>c Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>d PRO-Analyseset: Personen der Ide-Cel-Population mit mindestens einer PRO-Erhebung zu Baseline und nach Baseline.</p>						

- e Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.
- f Eine Beurteilung der Rücklaufquoten bezogen auf alle Personen, die eine Leukapherese erhalten haben und noch am Leben sind, ist nicht möglich. Zudem liegen keine Auswertungen für die relevante Patientenpopulation, die eine Leukapherese erhalten hat, vor. Somit sind die Patientinnen und Patienten, bei denen nach Leukapherese und vor Infusion von Ide-Cel eine Krankheitsprogression auftrat oder die die Studie vor Ide-Cel-Infusion abgebrochen haben, in den vorgelegten Auswertungen nicht berücksichtigt. Daher werden die Auswertungen als nicht verwertbar angesehen.
- g Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer schwereren Krankheitssymptomatik.
- h Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer besseren Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität.
- i In der Studie KarMMA wurden vor der lymphodepletierenden Chemotherapie (LDC) ausschließlich interventionsbezogene UE und jegliche SUE erfasst. In der Studie CRB-401 wurden alle UE ab Leukapherese bis 24 Monate nach Infusion mit Ide-Cel oder bis zur Krankheitsprogression vollständig erfasst.
- j In der Studie KarMMA wurden nach Erhalt der 1. Dosis LDC unerwünschte Ereignisse (UE) nur bis einschließlich Monat 6 nach Infusion mit Ide-Cel vollständig erfasst. Im Anschluss daran wurden lediglich UE \geq Grad 3, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) bis Monat 24 oder dem Studienende erfasst. Bei Personen ohne Progression wurden ab Monat 24 alle UE \geq Grad 3, SUE und UESI jeweils mit Bezug zur Studienmedikation bis zum Ende der Studienteilnahme oder Progression für bis zu 5 Jahre erfasst. Daten aus der Langzeit-Follow-up-Studie GC-LTFU-001 enthalten (Datenschnitt 21.12.2020). UE, die bei oder nach einer erneuten Ide-Cel-Infusion aufgetreten sind, wurden nicht berücksichtigt. Durch Prüfpersonal identifizierte Anzeichen und Symptome von Neurotoxizität wurden als UE kodiert und die Auswertungen integriert. Angaben aus Modul 4 des Nutzendossiers.
- k Für die Studie CRB-401 wurden nach Protokoll-Amendment 5.0 im Fall einer Krankheitsprogression vor Monat 6 alle UE bis Monat 6 nach Infusion mit Ide-Cel berichtet. Bis Monat 24 wurden alle UE vollständig erfasst. Nach Monat 24 wurde die Erfassung auf UE \geq Grad 3, SUE und UESI eingeschränkt. Bei Personen, die in die Langzeit-Follow-up-Studie LTF-305 übergangen wurden UE analog zur Studie CRB-401 erhoben, wobei „verspätet“ eintretende UE und UESI zusätzlich jährlich von Monat 60 bis Jahr 15 erfasst werden sollten. In der Studie GC-LTFU-001 werden alle UE mit einem möglichen Bezug zur Studienmedikation für bis zu 15 Jahre erhoben.
- l Alle UE nach PT innerhalb der Systemorganklassen „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Psychiatrische Erkrankungen“.
- m Ausgewählte PT der neurotoxikologischen Ereignisse, die vom pU unter Berücksichtigung der biologischen/pharmakologischen Plausibilität einer Arzneimittel-Ereignis-Beziehung bestimmt wurden. Bekannte Neurotoxizitäten, die im Zusammenhang mit dieser Medikamentenklasse berichtet wurden und mit den veröffentlichten Empfehlungen bezüglich einer CAR-T-Enzephalopathie übereinstimmen, sowie nach klinischer Beurteilung.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); 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 20; EQ-5D-VAS = Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; Ide-Cel = Idecabtagen vicleucel; KI = Konfidenzintervall; LDC = Konditionierende Chemotherapie; PRO = Patient-Reported Outcome; PT = Preferred Term; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; (S)UE = (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; UESI = Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; vs. = versus

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

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

ca. 1 200 – 1 300 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Idecabtagen vicleucel ²	350 000 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: ³	
Lymphozytendepletierende Chemotherapie	726,51 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2022)

² Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Abecma®.

³ Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patientin bzw. Patient pro Jahr	Kosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr
Lymphozytendepletion					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	3	243 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	3	243 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Juni 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken