



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Idecabtagen vicleucel

Vom 16. Juni 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	22
4.	Verfahrensablauf.....	23
5.	Beschluss	25
6.	Anhang	35
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	35
B.	Bewertungsverfahren	42
1.	Bewertungsgrundlagen	42
2.	Bewertungsentscheidung.....	42
2.1	Nutzenbewertung	42
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	43
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	44
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	48
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	49
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	49
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	51
5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	51
5.2	Stellungnahme der DGHO, DSMM, GMMG	147

5.3	Stellungnahme der Stemline Therapeutics Switzerland GmbH.....	171
5.4	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	179
5.5	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	186
5.6	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	195
5.7	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH	203
5.8	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	212
5.9	Stellungnahme der Oncopeptides AB	220
5.10	Stellungnahme der Amgen GmbH	226
5.11	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	232
5.12	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	242
D.	Anlagen.....	249
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	249

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

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

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (G22-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Idecabtagen vicleucel (Abecma) gemäß Fachinformation

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

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel) hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der einarmigen zulassungsrelevanten Studien CRB-401 und KarMMA vorgelegt. Darüber hinaus führt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier verschiedene indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten durch.

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

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

Unternehmer vorgelegte bewertungsrelevante Teilpopulation der Studien CRB-401 und KarMMa herangezogen.

Studie KarMMa

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

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

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

Die Nachbeobachtung erfolgte für mindestens 24 Monate. Nach Beendigung der Studie KarMMa waren die Personen angehalten an der Langzeitnachbeobachtungsstudie GC-LTFU-001 teilzunehmen, in der eine Überwachung für Langzeitnebenwirkungen für bis zu 15 Jahre erfolgt.

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

Studie CRB-401

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

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

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

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

Aus den Daten im Dossier war nicht ersichtlich, für wie viele Personen keine Nachbeobachtung im Rahmen der CRB-401-Studie bzw. der Langzeitnachbeobachtungsstudien aufgrund einer Krankheitsprogression erfolgte. Aus den im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass für 12 Personen (etwa 29 %) keine Nachbeobachtung durchgeführt wurde.

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

Zu den vorgelegten indirekten Vergleichen

Indirekte Vergleiche zur Wirksamkeit

Der pharmazeutische Unternehmer führt für die Endpunkte zur Wirksamkeit im Dossier indirekte Vergleiche ohne Brückenkompator der Studien KarMMa und CRB-401 jeweils gegenüber den Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und OPTIMISMM (MM-007) durch und

begründet dieses Vorgehen mit dem Vorliegen patientenindividueller Daten für die genannten Studien. Die indirekten Vergleiche beziehen sich hauptsächlich auf den Endpunkt Gesamtüberleben. Zusätzlich vergleicht der pharmazeutische Unternehmer Endpunkte zur Symptomatik zwischen den Studien KarMMa und PREAMBLE.

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

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

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers wird prinzipiell als adäquat erachtet, ist jedoch dahingehend limitiert, dass so ausschließlich Confounder mit Datenverfügbarkeit in den zugrundeliegenden Studien der adjustierten indirekten Vergleiche identifiziert werden. Es verbleiben insgesamt Unsicherheiten ob in der systematischen Literaturrecherche und den Experteninterviews alle relevanten Confounder für die vorliegende spezifische Therapiesituation des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms nach mindestens drei vorausgegangenen Therapien identifiziert werden konnten. Darüber hinaus wurden Confounder bei mehr als 30 % fehlenden Daten nicht im Propensity-Score-Modell berücksichtigt.

Studie NDS-MM-003 versus KarMMa

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

Die Rekrutierung der retrospektiven Kohortenstudie erfolgte zwischen November 2015 und September 2018. Die Daten wurden aus klinischen Zentren und Forschungsdatenbanken (z.B. Flatiron) erfasst. Aufgrund sich überlappender Rekrutierungszeiträume ergeben sich Überschneidungen im Einschluss der Personen in die KarMMa und NDS-MM-003 Studie. Dies

trifft gemäß der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers auf 14 von 136 Personen (~ 10 %) der Studie KarMMa und 44 von 190 Personen (~23 %) der Studie NDS-MM-003 zu. Personen, welche bereits eine gegen BCMA-gerichtete Therapie oder Genterapie erhalten haben, wurden bei der Bildung der Kohorte der NDS-MM-003 Studie explizit ausgeschlossen. Insgesamt wird im vorliegenden Fall die Unsicherheit, welche aus der potentiellen Verzerrung durch die Überlappung der Studienzeiträume resultiert, aufgrund der niedrigen Anzahl an betroffenen Personen als unwesentlich eingestuft.

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

Für den indirekten Vergleich berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer 13 Confounder. Da Confounder mit > 30 % fehlenden Daten jedoch nicht einbezogen wurden, sind in den Analysen klinisch relevante Confounder wie das Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms, das zytogenetische Risikoprofil, der ECOG-PS, fokale Läsionen und Knochenläsionen, die Kreatinin-Clearance und weitere nicht berücksichtigt worden. Die klinische Relevanz insbesondere der Merkmale „Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms“ und „zytogenetisches Risikoprofil“ wurde auch seitens der medizinischen Fachgesellschaft im Rahmen der mündlichen Anhörung des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens ausgeführt. Anhand der vorliegenden Charakteristika der zulassungskonformen Teilpopulation der Studie KarMMa und der Kohortenstudie NDS-MM-003 kann die Strukturgleichheit der Patientenpopulationen bezüglich der nicht-berücksichtigten, klinisch relevanten Confounder nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden. So hatten etwa 50 % der Personen in der KarMMa-Studie kein hohes zytogenetisches Risiko und bei etwa 59 % lag kein extramedulläres Plasmozytom vor. In der Kohortenstudie NDS-MM-003 sind für diese Merkmale für über 50 % bzw. 60 % der Personen keine Angaben vorhanden. Auch für weitere Faktoren wie die Kreatinin-Clearance und den ECOG-PS kann die Vergleichbarkeit zwischen den Studien aufgrund des hohen Anteils von > 40 % fehlenden Werten nicht bewertet werden.

Studie PREAMBLE versus KarMMa

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

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

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

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

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

Studie MM-007 versus KarMMA

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

Der pharmazeutische Unternehmer bildet entsprechend der folgenden Kriterien aus der Patientenpopulation der MM-007 Studie eine ERRMM-Kohorte: mindestens drei Vortherapien erhalten, mindestens zwei aufeinanderfolgende Behandlungszyklen für jedes Therapieregime abgeschlossen, mindestens Erhalt eines IMiD, PI und CD38-Antikörpers, Erhalt von mindestens einer nachfolgenden Myelom-Therapie, Refraktärität auf die letzte Therapie. Da diese Kriterien zu Baseline der Studie nicht auf eine ausreichende Anzahl an Personen zutrafen, wurden auch Personen in die ERRMM-Kohorte eingeschlossen, die die genannten Kriterien erst im Laufe der Nachbeobachtungsphase der Studie erfüllten. Somit wurden insgesamt 41 Personen in die ERRMM-Kohorte aufgenommen. Der Indexzeitpunkt für die Patientinnen und Patienten, bei denen erst in der Nachbeobachtungsphase die

Einschlusskriterien erfüllt waren, entspricht nicht dem Baselinewert der MM-007 Studie, sondern dem Zeitpunkt der Initiierung der Folgetherapie. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers konnten hierdurch nur die Confounder Alter, Geschlecht, Anzahl vorangegangener Therapielinien und Zeit seit der Diagnose im Modell berücksichtigt werden. Für alle anderen identifizierten, klinisch relevanten Confounder konnte weder eine Adjustierung noch ein Abgleich der Patientencharakteristika vorgenommen werden. Entsprechend kann auch für den vorliegenden indirekten Vergleich die Strukturgleichheit für klinisch relevante Confounder nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden.

Fazit zu den indirekten Vergleichen zur Wirksamkeit

In der Gesamtschau kann nicht mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass für die relevanten Patientenkohorten der Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 eine Strukturgleichheit zu der Patientenpopulation der Studie KarMMa vorliegt. Die in die Studie KarMMa eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind zwar stark vorbehandelt, hatten ein breites Spektrum an verfügbaren Therapien sowie eine Vielzahl an Vortherapien erhalten und weisen entsprechend einen hohen Anteil an doppel- und dreifach-refraktären Personen auf. Jedoch wurden in die KarMMa-Studie durch die vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien verhältnismäßig junge Personen (Median = 61 Jahre) in einem guten Gesundheitszustand eingeschlossen. Auch aus den vorliegenden Patientencharakteristika der Studie KarMMa zu den Merkmalen Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms, zytogenetisches Risiko und der Tumorlast lässt sich eine stark ungünstige Prognose der eingeschlossenen Personen nicht mit ausreichender Sicherheit erschließen. Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte konnte keine Adjustierung oder ein Abgleich der Patientenpopulationen zu den im Rahmen der Confounderselektion als relevant identifizierten Confoundern, insbesondere zu den Merkmalen Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms und zytogenetisches Risiko, durchgeführt werden. Somit sind die vorgelegten indirekten Vergleiche mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Darüber hinaus weisen die Ergebnisse auf keinen Effekt in einer Größenordnung hin, bei dem mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die beobachteten Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen. Im Ergebnis werden die vorgelegten indirekten Vergleich zu den Wirksamkeitsendpunkten für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Indirekte Vergleiche zur Sicherheit

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

Bezüglich den Eigenschaften der Studie MM-007 wird auf die obigen Ausführungen verwiesen. Die Studie MM-003 ist eine randomisierte, offene Phase III-Studie zum Vergleich von Pomalidomid + niedrigdosiertes Dexamethason gegenüber hochdosiertem Dexamethason bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, mit mindestens zwei

Vortherapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib. Bei der Studie ELOQUENT-3 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische Phase II-Studie zum Vergleich von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber Pomalidomid + Dexamethason. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die auf eine Therapie mit Lenalidomid und einem PI versagt haben.

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

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

Mortalität

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

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

Dagegen wurde in der Studie CRB-401 eine Nachbeobachtung von Personen mit Krankheitsprogression erst mit Amendment 5.0 eingeführt. Wie oben beschrieben erfolgte für 28,6 % der Personen aufgrund von Progression keine Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens. Im Dossier gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass die mediane Nachbeobachtungsdauer der Studie CRB-401 bei 11,5 Monate liegt. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass hierbei die Nachbeobachtung der Langzeitnachbeobachtungsstudien nicht miteinbezogen wurde. Unter Einbeziehung der Langzeitnachbeobachtungsstudien liegt die mediane Nachbeobachtungsdauer bei etwa 18 Monaten. Auch unter Berücksichtigung der korrigierten

medianen Nachbeobachtungsdauer ist diese im Verhältnis zur medianen Überlebenszeit (etwa 35 Monate) verhältnismäßig kurz. Zusammen mit der hohen Anzahl an zensierten Personen (etwa 70 %) wird der Schätzer für das Gesamtüberleben der Studie CRB-401 weiterhin als nicht valide erachtet und daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

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

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

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

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

sich um vierzehn Personen (~10 %) von der bewertungsrelevanten Patientenpopulation, für die die Leukapherese durchgeführt wurde (N= 136).

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

Die Rücklaufquote kann daher nicht adäquat beurteilt werden. Hinzu kommt, dass keine Auswertungen für die relevante Patientenpopulation, die eine Leukapherese erhalten hat, vorliegen. Somit sind die Patientinnen und Patienten, bei denen nach Leukapherese und vor Infusion von Ide-Cel eine Krankheitsprogression auftrat oder die die Studie vor Ide-Cel-Infusion abgebrochen haben, in den vorgelegten Auswertungen nicht berücksichtigt. Die Daten zum EQ-5D VAS werden somit für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht verwertbar angesehen. Davon unbenommen ist aufgrund des einarmigen Studiendesign eine vergleichende Bewertung der Daten zum EQ-5D VAS nicht möglich.

Symptomatik

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

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

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

Lebensqualität

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

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

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

Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

Bezüglich der UESI trat ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) bei 84 % bzw. 92 % der Patientinnen und Patienten in der Phase ab Ide-Cel Infusion auf. Bei > 75 % der Personen wurde das CRS mit Grad 1 oder 2 kategorisiert. Neurologische Toxizität (breit) trat vornehmlich in der Therapiephase nach Ide-Cel-Infusion bei etwa 70 % bzw. 86 % der Patientinnen und Patienten auf. Bezogen auf die fokussierte Neurotoxizität, die bei etwa 41 % bzw. 52 % der Personen nach Ide-Cel-Infusion vorhanden war, wurden die Ereignisse überwiegend mit Grad 1 und 2 klassifiziert.

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

Gesamtbewertung

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

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

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

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

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

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

Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Diese sind aufgrund folgender Aspekte mit Unsicherheiten behaftet:

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

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

- Aktuelle 10-Jahresprävalenz des multiplen Myeloms: 32 200
- Anteilswert von Personen mit multiplen Myelom an Diagnosegruppe ICD-10 C90.-: 97,3 %
- Anteilswert von Personen mit therapiebedürftigem multiplen Myelom: 85,6 % - 92 %
- Anteilswert von Personen mit mind. 3 Vortherapien: 5,2 %
- Anteil an GKV-versicherten Personen: 88,1 %

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

2.4 Therapiekosten

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

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

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

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

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Idecabtagen vicleucel	260×10^6 - 500×10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen	260×10^6 - 500×10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen	1 oder mehrere Infusionsbeutel	1	1 oder mehrere Infusionsbeutel

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Bei Idecabtagen vicleucel handelt es sich um ein autologes Zellprodukt, welches aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist regelhaft eine Leukapherese notwendig. Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

Lymphozytendepletion

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

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

Stand Lauer-Tabax: 1. Juni 2022

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

4. **Verfahrensablauf**

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 9. Mai 2022 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Juni 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

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:

Idecabtagen vicleucel

Beschluss vom: 16. Juni 2022

In Kraft getreten am: 16. Juni 2022

BAnz AT 16.08.2022 B5

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 rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines

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

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.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

- 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)

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 Zensierungen 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 Zensierung. Personen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Eine Ausnahme bildeten Personen, die nach dem Datenschnitt nachweislich lebten oder verstorben waren; diese wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>c Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>d PRO-Analysenset: Personen der Ide-Cel-Population mit mindestens einer PRO-Erhebung zu Baseline und nach Baseline.</p> <p>e Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.</p> <p>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,</p>						

- 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 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.

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 vicleuce ²	350 000 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: ³	
Lymphozytendepletierende Chemotherapie	726,51 €

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

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.

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.

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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 vicleucl
(Multiples Myelom, mindestens 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 vicleucl wie folgt ergänzt:

Idecabtagen vicleucl

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. August 2021):

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

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Idecabtagen vicleucl 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 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung 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 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.

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Idecabtagen vicleucl:

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.

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



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 bis 500 x 10⁶ lebensfähige CAR-positive T-Zellen erhalten haben)

Mortalität

Endpunkt	N	Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel)	
		Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
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	N	Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel)	
		Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
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	N ^d	Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel)	
		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 vicleucl (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 vicleucl (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 vicleucl (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



Endpunkt	Idecabtagen vicleucef (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}	
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)

- a Die mediane Überlebensdauer wird als nicht valide erachtet und nicht berücksichtigt, aufgrund der zahlreichen Zensierungen 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.
- b Zeit von der Aufnahme in die Studie bzw. der Leukapherese bis Tod oder Zensierung. Personen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Eine Ausnahme bildeten Personen, die nach dem Datenschnitt nachweislich lebten oder verstorben waren; diese wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.
- c Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.
- d PRO-Analyseset: Personen der Ide-Cel-Population mit mindestens einer PRO-Erhebung zu Baseline und nach Baseline.
- 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. Dezember 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 vicleucef; 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 rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

ca. 1 200 bis 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 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 einer 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 vier 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 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.

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)

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

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 des Arzneimittelgesetzes ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.



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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Idecabtagen vicleucel zur Behandlung des Multiplen Myeloms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Dezember 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Idecabtagen vicleucel eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. April 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idecabtagen vicleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) - Gemeinsa



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idecabtagen vicleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Idecabtagen vicleucel
- **Handelsname:** Abecma
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiples Myelom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.04.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO;
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-01-01-D-779)

Modul 1

(pdf 516,55 kB)

Modul 2

(pdf 1,06 MB)

Modul 3

(pdf 1,23 MB)

Modul 4A

(pdf 9,36 MB)

Modul 4A Anhang 4G

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/781/>

01.04.2022 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(pdf 2,94 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(pdf 418,95 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.04.2022
 - Mündliche Anhörung: 09.05.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.05.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V **Word**

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.04.2022** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Idecabtagen vicleucl - 2022-01-01-D-779*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.05.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.05.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Jun 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. Mai 2022 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Idecabtagen vicleucel**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.04.2022
DGHO, DSMM, GMMG	23.04.2022*
Stemline Therapeutics Switzerland GmbH	11.04.2022
MSD Sharp & Dohme GmbH	19.04.2022
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	19.04.2022
Roche Pharma AG	20.04.2022
Janssen-Cilag GmbH	20.04.2022
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	20.04.2022
Oncopeptides AB	21.04.2022
Amgen GmbH	21.04.2022
Novartis Pharma GmbH	22.04.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.04.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Glogger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Hliscs	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Böhm	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Rieder	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
DGHO, DSMM, GMMG						
Hr. Prof. Dr. Dr. Scheid	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Fr. Prof. Dr. Weisel	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Stemline Therapeutics Switzerland GmbH						
Fr. Dr. Kausche	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Herrmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Ullraum	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Pfitzer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Hr. Dr. Klee	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Strangl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Riplinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr Scherrer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Janssen-Cilag GmbH						
Hr. Orel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Kerßenboom	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Fr. Iwamoto	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Weinmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Oncopeptides AB						
Hr. Dr. Singer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Sager	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Amgen GmbH						
Fr. Dr. Ertel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Bartsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH						
Fr. Dr. Templin	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Docter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	22. April 2022
Stellungnahme zu	Idecabtagen vicleucel (Abecma)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Struktur der Stellungnahme</p> <p><u>Teil I:</u> Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten</p> <p><u>Teil II:</u> Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p> <p><u>Spezifischer Aspekt 1:</u> ITCs</p> <p><u>Anmerkung 1.1:</u> Strukturungleichheit Vergleichskohorten</p> <p><u>Anmerkung 1.2:</u> Bias-Risiko durch Überschneidung Testzentren</p> <p><u>Anmerkung 1.3:</u> Patientenfluss PREAMBLE</p> <p><u>Anmerkung 1.4:</u> Bias-Risiko in der ERRMM Kohorte der Studie MM-007</p> <p><u>Anmerkung 1.5:</u> Vorgehen Confounder Identifikation und Selektion</p> <p><u>Spezifischer Aspekt 2:</u> Ergebnisse zum Gesamtüberleben (OS)</p> <p><u>Anmerkung 2.1:</u> Ergebnisse zum Gesamtüberleben (OS)</p> <p><u>Anmerkung 2.2:</u> Zensierungsgründe KarMMa und CRB-401</p> <p><u>Anmerkung 2.3:</u> CRB-401 Protokoll-Amendment 5.0</p> <p><u>Anmerkung 2.4:</u> Berücksichtigung von LTFU Daten</p> <p><u>Anmerkung 2.5:</u> Nachbeobachtungen von Patienten ohne Ide-Cel Infusion</p> <p><u>Spezifischer Aspekt 3:</u> Wiederbehandlung mit Ide-Cel</p> <p><u>Spezifischer Aspekt 4:</u> Übertragbarkeit in die Versorgungsrealität</p> <p><u>Spezifischer Aspekt 5:</u> Relevanz des Ansprechens durch Ide-Cel im Anwendungsgebiet</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Spezifischer Aspekt 6: Berücksichtigung von Patienten mit Progression in Patientenberichteten Endpunkten</p> <p>Spezifischer Aspekt 7: Relevanz der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Ide-Cel im Anwendungsgebiet</p> <p>Spezifischer Aspekt 8: Sicherheitsprofil von Ide-Cel</p> <p>Anmerkung 8.1: Sicherheitsprofil von Ide-Cel</p> <p>Anmerkung 8.2: Berücksichtigung von LTFU Daten</p> <p>Spezifischer Aspekt 9: GKV-Zielpopulation</p>	
<p>Teil I: Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten</p> <p>Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) nimmt im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Abecma® (Idecabtagen vicleucel, Ide-Cel) für das Anwendungsgebiet: „Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators (IMiD®), eines Proteasominhibitors (PI) und eines Anti-Cluster of Differentiation (CD)38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben“ (BMS 2022). BMS leitet einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber konventionellen Therapieoptionen für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ab.</p> <p>Dies fußt auf den folgenden Kernargumenten:</p> <p>Ide-Cel ist die erste zugelassene autologe Chimäre Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapie für die Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms. Trotz der jüngsten therapeutischen Fortschritte ist das Multiple Myelom nach wie vor eine unheilbare und somit zwangsläufig tödliche Erkrankung. Besonders schwierig zu behandeln sind Patienten mit</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>refraktärer Erkrankung, die bereits alle drei Hauptklassen der Myelom-Therapie erhalten haben und ein erneutes Rezidiv erleiden. Aktuell für diese Patienten zugelassene systemische Therapien zeigen eine unzureichende Wirksamkeit mit geringen Ansprechraten (Overall Response Rate, ORR) und einem medianen progressionsfreien Überleben (Progression-free Survival, PFS) im Bereich von 3 bis 4 Monaten. Die Verfügbarkeit der innovativen, neuen Therapieoption mit CAR-T-Zellen stellt einen Paradigmenwechsel in der Behandlung des Multiplen Myeloms dar. Ide-Cel ist die erste zugelassene autologe CAR-T-Zelltherapie für die Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms. CAR-exprimierende T-Zellen sind eine innovative Form der adaptiven Zelltherapie, bei der T-Zellen so umprogrammiert werden, dass sie eine körpereigene Antitumorreaktion hervorrufen und somit selbst bei stark vorbehandelten und mehrfach refraktären Patienten wirksam sind. Die Besonderheit von Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Myelom-Therapien ist neben der zielgerichteten Tumorerkennung der neuartige Wirkmechanismus, der seine deutliche Wirkung bereits nach einer einmaligen Infusion von lebenden Ide-Cel CAR-T-Zellen zeigt, eine therapiefreie Zeit ermöglicht und damit, im Gegensatz zu den bisher verfügbaren konventionellen Therapieoptionen, keine Dauertherapie darstellt. Sowohl bei Patienten mit multiplen Therapieresistenzen als auch bei Hochrisikopatienten zeigt Ide-Cel eine beeindruckende Wirksamkeit mit einer bislang nicht erreichten Verlängerung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) und erneutem Erreichen eines tiefen und langanhaltenden Therapieansprechen bei Patienten mit ansonsten schlechter Prognose. Für die stark vorbehandelten Patienten bietet dies eine erhebliche Entlastung, was mit einer klinisch relevanten Verbesserung oder mindestens einer Stabilisierung der Lebensqualität einhergeht.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Therapeutischer Bedarf:</u> Ide-Cel erfüllt die hohen Anforderungen zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet.</p> <p>Das Multiple Myelom ist eine seltene bisher nicht heilbare Krebserkrankung des Knochenmarks. Selbst nach einer erfolgreichen Therapie mit Komplettremission treten im Laufe der Erkrankung Rezidive auf, die eine Vielzahl von Therapielinien erfordern. Die Patienten werden zunehmend refraktär auf die eingesetzten Wirkstoffe und so nimmt mit fortschreitender Erkrankung das Therapieansprechen und das OS deutlich ab. Die Zeit zwischen den wiederkehrenden Rezidiven verkürzt sich, was u. a. eine zunehmende Schädigung der Endorgane nach sich zieht und letztendlich zum Tod führt.</p> <p>Die Behandlungsoptionen sind vor allem in den späteren Therapielinien limitiert und ein etablierter einheitlicher Behandlungsstandard für Patienten steht derzeit nicht zur Verfügung. Das mediane OS liegt prognostisch bei Patienten mit drei Vortherapien, die bereits mit einem IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden und refraktär gegenüber der letzten Therapie waren, bei 12,4 bis 14,7 Monaten (Jagannath et al. 2021). Zuletzt haben ebenfalls Hämatologen das OS für Patienten mit drei Vortherapien, die bereits mit einem IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden, auf lediglich 12 Monate geschätzt (Dhanasiri et al. 2021). Bei Patienten, die bereits dreifach- oder vierfach refraktär auf diese drei aufgeführten Hauptsubstanzklassen sind, ist die Prognose mit einem medianen PFS von 3 - 4 Monaten und einem medianen OS von 9,2 Monaten schlecht. Bei gegenüber den drei Hauptsubstanzklassen penta-refraktären Patienten liegt die Überlebenszeitprognose bei 5,2 Monaten (Gandhi et al. 2019). Für die Patienten im Anwendungsgebiet von Ide-Cel besteht damit ein hoher therapeutischer Bedarf an neuen Therapieoptionen.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wichtige Therapieziele der Patienten in dieser Situation sind u. a. eine schnelle und tiefe Krankheitsremission, um Krankheitsverlauf und Symptome effektiv und langfristig zu kontrollieren und somit die Prognose für das OS erheblich zu verbessern. Zusätzlich stellt ein akzeptables Sicherheitsprofil und der Erhalt oder eine Verbesserung der Lebensqualität für die langjährig und kontinuierlich therapierten Patienten ein wesentliches Therapieziel dar. Um dies zu erreichen, werden innovative Therapieoptionen mit einem neuen Wirkmechanismus benötigt, welche bestehende Resistenzmechanismen umgehen und damit ein neues Therapieansprechen ermöglichen.</p> <p>Als erste zugelassene CAR-T-Zelltherapie kann Ide-Cel die Therapieziele und Anforderungen des bislang ungedeckten therapeutischen Bedarfs in der Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms decken. Im Gegensatz zu konventionellen Therapieoptionen werden mit Ide-Cel eine hohe ORR und ein tiefes Ansprechen erreicht, was zu einer im Anwendungsgebiet bisher nicht erreichten, deutlichen Verlängerung des PFS und des OS führt, was in den nachfolgenden Abschnitten näher ausgeführt wird. Dies stellt in Anbetracht der Schwere der Erkrankung und der limitierten Therapieoptionen einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Behandlung der Patienten im Anwendungsgebiet von Ide-Cel dar.</p> <p><u>Mortalität:</u> Die Therapie mit Ide-Cel führt zu einer im Anwendungsgebiet bislang nicht erreichten, erheblichen Verlängerung des OS im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen.</p> <p>Im Rahmen des Nutzenbewertungsdossiers wurden in drei indirekten Vergleichen ohne Brückenkompator (im Folgenden: indirect treatment comparisons, ITCs) die Patientenkohorten der zwei Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 (ITT Population, d.h. Leukapherese-Analyseset in der zulassungskonformen Dosierung) mit Patientenkohorten der</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007, unter Verwendung patientenindividueller Daten, verglichen. Dies ist die derzeit beste verfügbare Evidenz, um das Ausmaßes des Zusatznutzens von Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen auf der Grundlage des Endpunktes OS zu bewerten. Die Vergleichbarkeit der Patientenkohorten wurde im ersten Schritt durch die Einschränkung der Vergleichskohorten auf Patienten, die die wesentlichen Einschlusskriterien der Ide-Cel Studien erfüllten und im zweiten Schritt durch die Gewichtung der Patienten bei der Analyse mittels Propensity-Score Methodik hergestellt. Die Gesamtschau der ITCs zum patientenrelevanten Endpunkt OS zeigt über alle durchgeführten Analysen, statistischen Modelle und Adjustierungsmethoden hinweg einen klinisch relevanten Überlebensvorteil für Ide-Cel, im Sinne einer Reduktion des Sterberisikos von 33 % bis 85 % nach einer Behandlung mit Ide-Cel, gegenüber konventionellen Therapieoptionen.</p> <p>Für die Hauptanalysen (für potenzielle Confounder adjustierte Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) Analysen) lag das mediane OS in den Ide-Cel-Kohorten zwischen 21 und 35 Monaten und damit um 8,6 bis 21 Monate über dem der Vergleichskohorten. Für alle durchgeführten ITCs nach IPTW Analyse konnten statistisch signifikante Effekte von bedeutsamer Effektgröße mit Hazard Ratios (HR) zwischen 0,18 und 0,45 beobachtet werden, was, im Vergleich zu den konventionellen Therapieoptionen, einer Reduktion des Sterberisikos durch eine Behandlung mit Ide-Cel um 55 % bis 82 % entspricht. Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen (Propensity Score Matching (PSM), multivariate Regression, naive Vergleiche) zeigen ein konsistentes Bild mit einer Reduktion des Sterberisikos um 33 % bis 86 % durch die Therapie mit Ide-Cel gegenüber einer Therapie mit bisher eingesetzten konventionellen Therapieoptionen. Dies bestätigt die Robustheit und Aussagesicherheit der durchgeführten ITCs. Das Ausmaß des Vorteils im OS ist zum einen über alle durchgeführten Analysen hinweg konsistent und weist zum anderen eine Größenordnung auf, bei der ausgeschlossen werden kann, dass die beobachteten Unterschiede allein auf systematischer Verzerrung beruhen.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zudem zeigen sich die Ergebnisse zum OS in den zulassungsbegründenden Studien KarMMa und CRB-401 über Subgruppenanalysen hinsichtlich prognostischer Faktoren hinweg weitestgehend konsistent; auch für Subgruppen mit schlechter Prognose und hoher klinischer Relevanz. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für ältere Patienten, nach Hochrisikomerkmale (Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms) und dem Refraktäritätsstatus (doppel-refraktär, penta-refraktär (nur in der Studie KarMMa betrachtet)) sind mit einem medianen OS von 21,2 bis 29,5 Monaten in der Studie KarMMa bei Vorhandensein der genannten Charakteristika konsistent zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation der Studie KarMMa. Mit einem medianen OS von 35,3 bis 37,7 zeigen sich in der Studie CRB-401 für die Subgruppen der älteren Patienten, der doppel-refraktären Patienten und der Patienten mit einem extramedullären Plasmozytom vergleichbar gute Ergebnisse, die annähernd mit dem der Gesamtpopulation übereinstimmen.</p> <p>Die Aussagesicherheit der Ergebnisse wird weiterhin durch die folgenden Aspekte gestützt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Präspezifizierung der verwendeten Analysemethodik, um ein ergebnisgesteuertes Vorgehen auszuschließen,• Durchführung von Experteninterviews, um die über eine systematische Literaturrecherche (SLR) identifizierten Confounder zu validieren und ihre Aktualität und Relevanz im klinischen Versorgungsalltag akkurat abzubilden,• Verwendung einer breiten und der derzeit bestverfügbaren Datenbasis sowohl für Ide-Cel als auch für die konventionellen Therapieoptionen (patientenindividuelle Daten aus den zwei zulassungsrelevanten Ide-Cel Studien und aus drei Vergleichskohorten, die auf Basis von jeweils drei Studien zu konventionellen Myelom-Therapien gebildet wurden)	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Auswahl der Vergleichskohorten auf der Grundlage der wesentlichen Einschlusskriterien der Kohorten der Ide-Cel Studien und der Verteilung der Baseline-Charakteristika zur Gewährleistung einer bestmöglichen Strukturgleichheit für den ITC, • Verwendung validierter statistischer Methoden auf der Basis patientenindividueller Daten zum Matching und zur Adjustierung; Gewichtung der Patienten mittels IPTW in der Hauptanalyse und Durchführung weiterer Sensitivitätsanalysen (PSM, multivariate Regression, naive Vergleiche), um die Robustheit der Effekte zu demonstrieren, • Aufzeigen robuster Ergebnisse und aussagekräftiger Effekte über alle Methoden und Datenquellen hinweg. <p>Die Ergebnisse zum OS stellen eine nachhaltige, bislang durch konventionelle Therapieoptionen nicht erreichte, große Verlängerung des OS dar und führen somit zu einer erheblichen Verbesserung der Prognose für stark vorbehandelte Patienten mit Multiplem Myelom. In ihrer Gesamtheit leitet BMS auf Basis der konsistenten und robusten Ergebnisse zum Endpunkt OS für Ide-Cel einen Zusatznutzen erheblichen Ausmaßes gegenüber konventionellen Therapieoptionen ab.</p> <p><u>Morbidität:</u> Das schnelle und tiefe Ansprechen auf die Therapie mit Ide-Cel sowie die anhaltende und klinisch relevante Verbesserung oder Stabilisierung der Symptomatik untermauern die therapeutische Relevanz von Ide-Cel.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ansprechen</p> <p>Neben der Verlängerung des OS zeigt Ide-Cel in beiden Studien eine für das Anwendungsgebiet bisher nicht erreichte ORR (KarMMa: 67,6 %; CRB-401: 76,2 %). Rund ein Drittel der Patienten (KarMMa: 30,1 %; CRB-401: 35,7 %) erreicht eine komplette oder stringente Remission des Myeloms. Das Ansprechen wird rasch erzielt und ist von langanhaltender Dauer. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (KarMMa: 83,7 %; CRB-401: 71,9 %) spricht bereits innerhalb des ersten Monats nach der Infusion mit Ide-Cel auf die Therapie an. Im Median hält das Ansprechen für diese Patienten 10,6 und 8,8 Monate in den Studien KarMMa und CRB-401 an. Für Patienten mit kompletter Remission betrug die Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DoR) im Median bis zu fast zwei Jahre (KarMMa: 21,5 Monate; Median CRB-401: 14,8 Monate). In den Subgruppen nach Alter und mit Hochrisikomerkmale, wie extramedullärer Erkrankung oder Refraktärität, zeigt sich ein konsistentes Bild mit einer ORR von 66,7% bis 82,4% sowie einer kompletten oder stringenten Remission bei 21,2% bis 42,9% der Patienten über beide Ide-Cel Studien hinweg.</p> <p>Betrachtet man die oben dargestellten Ergebnisse zum Ansprechen von Ide-Cel in Bezug zum hohen therapeutischen Bedarf im AWG, welcher in einer aktuellen prospektiven nicht-interventionellen Studie aus dem vorrangig europäischen klinischen Behandlungsalltag mit einer ORR von 25,1 % und einer medianen DoR von 3,5 Monaten für dreifach-refraktäre Patienten, erneut bestätigt wird, zeigt sich das hohe therapeutische Potential von Ide-Cel gegenüber vorhandenen Behandlungsalternativen (Mateos et al. 2022).</p> <p>Symptomatik und Gesundheitszustand</p> <p>Die Ide-Cel-Therapie geht für die Mehrheit der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung oder einer klinisch relevanten Stabilisierung myelombedingter Symptome und des Gesundheitszustandes einher. Bereits einen Monat nach der Infusion mit Ide-Cel zeigen 56,1 % bis 86,9 % und nach dem zweiten Monat 70,1 % bis 90,7 % der Patienten in der Studie KarMMa</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>klinisch relevante Verbesserungen oder Stabilisierungen ihrer myelombedingten Symptomatiken. Konsistent dazu zeigen 77,8 % der Patienten bereits einen Monat nach der Behandlung mit Ide-Cel eine klinisch relevante Verbesserung oder Stabilisierung ihres Gesundheitszustandes. Der positive Trend ist über den gesamten Berichtszeitraum bis einschließlich Monat 24 zu beobachten. Für die präspezifizierten und für das vorliegende Anwendungsgebiet als besonders relevant erachteten Symptome Fatigue und Schmerzen wird von der Mehrheit der Patienten ab Monat 2 bis zu Monat 24 eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu Baseline berichtet. Vor dem Hintergrund der progredienten Erkrankung sind die Ergebnisse zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand als besonders patientenrelevant anzusehen und stützen die überzeugenden Ergebnisse zum OS.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Mit einer klinisch relevanten Verbesserung oder mindestens Stabilisierung der Lebensqualität ermöglicht Ide-Cel das Erreichen eines wesentlichen Therapieziels im Anwendungsgebiet.</p> <p>Für die langjährig und kontinuierlich therapierten Patienten stellt jeder Progress der Erkrankung und eine damit verbundene Notwendigkeit für eine weitere Therapieoption eine Belastung dar, was die Lebensqualität der Patienten im Anwendungsgebiet deutlich beeinflussen kann. Vor diesem Hintergrund ist hervorzuheben, dass sich nach der Therapie mit Ide-Cel eine klinisch relevante Stabilisierung oder Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachten lässt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten in der Studie KarMMa berichtet bereits ab dem ersten Monat nach der Infusion mit Ide-Cel eine klinisch relevante Verbesserung oder eine Stabilisierung ihrer Lebensqualität und ihres körperlichen, sozialen, emotionalen und kognitiven Funktionsstatus (63,5 % bis 82,2 % der Patienten nach Monat 1; 78,3 % bis 91,6 % nach Monat 2). Diese positive Entwicklung setzt sich über den gesamten Beobachtungszeitraum fort. Die Ergebnisse zur Lebensqualität zeigen, dass die hohe Wirksamkeit von Ide-Cel, die zu einem statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil gegenüber konventionellen Therapieoptionen führt, nicht zu Lasten der Lebensqualität der Patienten geht. Das stellt vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Erkrankung und der Therapiezielen im Anwendungsgebiet einen besonders relevanten Aspekt der Behandlung mit Ide-Cel dar.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verträglichkeit: Als neuartige Therapie mit einer schnellen, tiefen und langhaltenden Wirksamkeit weist Ide-Cel ein akzeptables und gut handhabbares Verträglichkeitsprofil auf.</p> <p>Ide-Cel zeigt ein für eine CAR-T-Zelltherapie erwartbares, bekanntes und handhabbares Sicherheitsprofil. Es traten zudem keine neuen Sicherheitssignale auf. Die für eine CAR-T-Zelltherapie charakteristischen Nebenwirkungen beschränken sich primär auf den Zeitraum nach der Infusion von Ide-Cel und sind reversibel. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom tritt für Patienten der Studie KarMMa, die Ide-Cel in den zulassungskonformen Dosisstufen 300×10^6 und 450×10^6 CAR-positive T-Zellen erhalten, im Median bereits entsprechend 2 Tage bzw. 1 Tag nach der Infusion auf und dauert im Median 4 bzw. 7 Tage an (Celgene 2021). Neurologische Toxizität (fokussiert¹) traten für Patienten der Studie KarMMa, in den zulassungskonformen Dosisstufe 300×10^6 und 450×10^6 CAR-positive T-Zellen erhalten, im Median 4,5 bzw. 2 Tage nach der Infusion auf und dauert im Median 4 bzw. 3 Tage an (Celgene 2021).</p> <p>Der im Nutzendossier dargestellte deskriptive Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen, zeigt, dass insbesondere die Raten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) als moderat eingestuft werden können.</p> <p>Fazit: Ide-Cel bietet im vorliegenden Anwendungsgebiet einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Ide-Cel ist die erste CAR-T-Zelltherapie zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms. Mit Ide-Cel steht eine innovative Therapieoption mit neuem Wirkmechanismus und einmaliger Infusion zur Verfügung, welche die hohen Anforderungen zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet erfüllt und in der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber bereits verfügbaren, konventionellen Therapieoptionen aufweist.</p>	<p>Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der pivotalen Phase II-Studie KarMMa zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und zu Nebenwirkungen. Zudem liegen die Daten der supportiven Phase I-Studie CRB-401 zur Mortalität und zu Nebenwirkungen vor.</p>

¹ Ausgewählte unerwünschte Ereignisse nach Preferred Term (PT) der neurotoxikologischen Ereignisse, die von Celgene unter Berücksichtigung der biologischen/pharmakologischen Plausibilität einer Arzneimittel-Ereignis-Beziehung bestimmt wurden sowie bekannte Neurotoxizitäten, die im Zusammenhang mit der Medikamentenklasse der CAR-T-Zelltherapien berichtet wurden und mit den veröffentlichten Richtlinien für CAR-T-Enzephalopathie übereinstimmen, sowie nach klinischer Beurteilung.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit der Verfügbarkeit einer CAR-T-Zelltherapie in der Behandlung des rezidierten oder refraktären Multiplen Myeloms wird ein Paradigmenwechsel eingeläutet. Ide-Cel kann den bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf für die stark vorbehandelten, dreifach-exponierten und refraktären Patienten decken. Das Sterberisiko reduziert sich nach einer Behandlung mit Ide-Cel gegenüber konventionellen Therapieoptionen um 55 bis 82 %. Ein neues tiefes und langanhaltendes Therapieansprechen kann bei Patienten in allen Stadien der Erkrankung im zugelassenen Anwendungsgebiet, einschließlich bei älteren Patienten und Patienten mit Hochrisikomerkmale, erreicht werden.</p>	<p>Aufgrund des einarmigen Studiendesign ist eine vergleichende Bewertung der Daten zu Idecabtagen vicleucel nicht möglich.</p> <p>Die durchgeführten indirekten Vergleiche zu Wirksamkeitsendpunkten der KarMMa-Studie gegenüber den Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 sind maßgeblich aufgrund nicht berücksichtigter, klinisch relevanter Confounder mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Eine fehlende Strukturgleichheit der Patientenpopulationen kann nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten liegt der Effektschätzer für das Gesamtüberleben nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können. Die indirekten Vergleiche zur Symptomatik (PREAMBLE versus KarMMa) wurden aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten in der Studie PREAMBLE in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht betrachtet. Zudem wurden die indirekten Vergleiche für das Gesamtüberleben zu der Studie CRB-401</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufgrund des als nicht valide beurteilten Schätzers für das mediane Überleben nicht berücksichtigt.</p> <p>Die indirekten Vergleiche zu Nebenwirkungsendpunkten werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator auf der Grundlage von nicht strukturgleichen Kohorten ohne eine adäquate Adjustierung über die Berücksichtigung relevanter Confounder und ohne die Berechnung von Effektschätzern werden für die Nutzenbewertung als nicht geeignet erachtet.</p> <p>Insgesamt sind die vorgelegten indirekten Vergleiche nicht geeignet Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens abzuleiten.</p> <p>In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bezüglich der Aussagekraft der Nachweise liegen der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der pivotalen einarmigen Studie KarMMA und der supportiven einarmigen Studie CRB-401 zugrunde. Ein adäquater Vergleich liegt nicht vor.</p> <p>Da somit nur einarmige Daten vorliegen und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist, wird die Aussagesicherheit mit einem Anhaltspunkt bewertet.</p> <p>In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teil II: Stellungnahme zu spezifischen Aspekten		
Stellungnahme zu spezifischem Aspekt 1: ITCs		
<p>S. 16 (Z. 6 ff.)</p> <p>S. 19 (Z. 28 ff.)</p> <p>S. 59 (Z. 16 ff.)</p> <p>S 102 (Z. 26 ff.)</p>	<p>Anmerkung (1.1): Der G-BA merkt an, dass Unsicherheiten hinsichtlich der adäquaten Vergleichbarkeit der gebildeten Vergleichskohorten für die ITCs bestehen.</p> <p>S. 16: <i>„Dabei handelt es sich bei KarMMa um eine Studie, deren Patientenpopulation aufgrund der engen Ein- und Ausschlusskriterien stark hinsichtlich eines guten Allgemeinzustands der Patientinnen und Patienten selektiert ist. (...) mehr als doppelt so viele Testpersonen in der ERRMM-Kohorte [der Studie NDS-MM-003 haben] einen ECOG-PS 1 (38 %) als einen ECOG-PS 0 (15 %), allerdings bei einem hohen Anteil an fehlenden Werten (47 %). Bei der KarMMa-Studienpopulation ist der Unterschied mit 42% (ECOG-PS 0) vs. 56 % (ECOG-PS 1) deutlich geringer.“</i></p> <p>S. 19: <i>„Für die drei gebildeten ERRMM-Kohorten aus den Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 kann jeweils nicht mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht eine deutlich schlechtere Prognose haben, als die stark selektierte Patientenpopulation aus der pivotalen Studie KarMMa.“</i></p> <p>S. 59: <i>„Die Patientinnen und Patienten [der Studie KarMMa] befanden sich, aufgrund der Einschlusskriterien, gemessen am ECOG-PS in einem guten Allgemeinzustand.“</i></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>S. 102: „Allerdings basieren die gewonnenen Daten aus einarmigen Studien mit einer sehr selektierten Patientenpopulation, welche zum einen jünger ist und zum anderen einen besseren Gesundheitsstatus aufweist, als für Betroffene mit Myelom üblich.“</i></p> <p><u>Stellungnahme zu (1.1):</u></p> <p>Die drei im Nutzendossier durchgeführten ITCs weisen über die verschiedenen etablierten und anerkannten Analysen zur Berechnung bzw. Adjustierungsmethoden hinweg konsistente Effekte auf, die allesamt einen erheblichen und klinisch relevanten Überlebensvorteil für Ide-Cel zeigen. Die Ergebnisse sind aufgrund der methodischen Robustheit des indirekten Vergleichs und ihrer Konsistenz in den Haupt- und Sensitivitätsanalysen als aussagekräftig und geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens anzusehen.</p> <p>Die für die ITCs herangezogenen patientenindividuellen Daten der Studien KarMMa, CRB-401, NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 stellen die beste verfügbare Datenbasis zur Durchführung von ITCs im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Anhand der patientenindividuellen Daten konnten für den ITC geeignete Vergleichskohorten gebildet und eine Adjustierung für Confounder durchgeführt werden.</p> <p>Die verwendeten statistischen Analyseverfahren ermöglichen valide Vergleiche und eine im Rahmen der Nutzenbewertung für Orphan Drugs geforderte Einordnung des Ausmaßes des Therapieeffekts. In den Hauptanalysen wurde eine Gewichtung der Patienten mittels IPTW vorgenommen. In den Sensitivitätsanalysen wurde u. a. ein PS Matching durchgeführt. In den ITCs wurde weiterhin für alle identifizierten Confounder mit ausreichender Datenverfügbarkeit (mind. 70% vorhandene Werte) mittels PS</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Methoden adjustiert. Hierdurch können mögliche Unterschiede zwischen den Kohorten berücksichtigt, ausgeglichen und somit eine Strukturgleichheit der Vergleichskohorten hergestellt werden.</p> <p>Es ist zudem <u>nicht</u> davon auszugehen, dass die Patienten der beiden Ide-Cel Kohorten eine wesentlich bessere Prognose aufweisen als die Vergleichskohorten der Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007. Zum einen lässt sich für diejenigen Confounder, für welche nicht adjustiert werden konnte, keine Aussage dazu treffen, ob gewisse prognostisch ungünstige Faktoren in den Vergleichskohorten häufiger vorliegen als in den Ide-Cel Kohorten, da für diese mind. 30% der Werte fehlen. Zum anderen lassen die sehr umfassend berichteten Baselinecharakteristika der Ide-Cel Studienpopulationen annehmen, dass es sich zu großen Teilen um Patienten mit aggressiver und schwer zu behandelnder Erkrankung handelt. Obwohl die in den Ide-Cel Studien eingeschlossenen Patienten vergleichsweise jung sind, liegt eine fortgeschrittene, mehrfach rezidierte und refraktäre Erkrankung vor. Ungeachtet des Alters ist die Erkrankung dieser Patienten schwer behandelbar und weist demnach eine grundsätzlich eher schlechte Prognose auf. Allein basierend auf dem vergleichweisen jüngeren Alter der Patienten oder dem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status kann nicht auf eine gute Prognose der Ide-Cel Patientenkohorte geschlossen werden.</p> <p>Im Folgenden sind die wesentlichen Charakteristika der Patienten aus den Ide-Cel Studien (ITT Population) aufgeführt, anhand derer verdeutlicht werden kann, dass sie keine Positiv-Selektion darstellen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Patienten sind stark vorbehandelt und gegenüber der verfügbaren Hauptsubstanzklassen der Myelomtherapie (IMiD, PI, anti-CD38 Antikörper) 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bereits resistent, was die Prognose der Patienten negativ beeinflusst. Alle in die Ide-Cel Studien eingeschlossenen Patienten waren bereits dreifach exponiert und refraktär auf die letzte Therapielinie. Die Mehrheit der Patienten war dreifach-refraktär (KarMMa: 83,1 %, CRB-401: 76,2 %) oder penta-refraktär (KarMMa: 26,5 %).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trotz eines, im Vergleich zur klinische Versorgungspraxis möglicherweise etwas jüngeren, medianen Alters von 61 Jahren leiden die Patienten an einer schwer behandelbaren Erkrankung. Dies zeigt sich daran, dass sie im Median bereits 6 Vortherapien erhalten haben. 39,7 % (KarMMa) bzw. 45,2 % (CRB-401) der Patienten erhielten bereits sieben oder mehr Vortherapien. • Etwa ein Drittel der Patienten in den Ide-Cel Studien weist eine besonders aggressive Erkrankung und Hochrisikomerkmale auf, die für einen aggressiven Verlauf sprechen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ein besonders aggressiver Krankheitsverlauf äußert sich unter anderem durch die Anzahl der Therapien, die ein Patient pro Jahr erhält. 42,6 % der Patienten in der Studie KarMMa und 57,1 % der Patienten in der Studie CRB-401 haben mehr als eine Anti-Myelom-Therapie pro Jahr erhalten. Etwa ein Drittel der betrachteten Patienten in den Ide-Cel Studien (KarMMa: 33,1% bzw. CRB-401: 28,6%) wiesen zudem ein hohes zytogenetische Risiko auf, was die Wahrscheinlichkeit für einen aggressiven Krankheitsverlauf erhöht. 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Bei etwa 40 % der Patienten (KarMMa: 38,2 %, CRB-401: 42,9 %) lag zu Baseline ein extramedulläres Plasmozytom (EMP) vor, welches mit einem aggressiven Krankheitsverlauf und einer schlechten Prognose assoziiert ist. ○ Die Hälfte der Patienten der Studie KarMMa (49,3 %) wies eine hohe Tumorbelastung auf, in der CRB-Studie zeigten 38,1 % der Patienten eine hohe Tumorlast. ● Mehr als 16 Prozent der Patienten (KarMMa: 18,4 %, CRB-401: 16,7 %) wiesen einen Revised International Staging System (R-ISS) von III zu Baseline der Studien auf, der ebenfalls mit einer schlechten Prognose einhergeht. ● Für Patienten mit Knochenläsionen besteht in der Indikation des Multiplen Myeloms ein besonderer Therapiedruck. 86,0 % der der Patienten in der Studie KarMMa und 61,9 % in der Studie CRB-401 wiesen Knochenläsionen auf. ● Die Mehrheit der Patienten erhielt während der Herstellung von Ide-Cel eine Brückentherapie (KarMMa: 84,6 %, CRB-401: 52,4 %) zur Krankheitskontrolle, was ebenfalls die Aggressivität der Erkrankung verdeutlicht. <p>Zusammenfassend sind die Patienten der Studien KarMMa und CRB-401 von zahlreichen Vorbehandlungen, teils von einem typischen und teils von einem aggressiven Krankheitsverlauf sowie Risikomerkmale gekennzeichnet, die die Prognose dieser Patienten in der Folge erheblich beeinträchtigen.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht von BMS ist daher nicht per se von einer strukturellen Ungleichheit der in den ITC einbezogenen Populationen auszugehen. Mögliche Unterschiede zwischen den Ide-Cel- und den Vergleichskohorten, wie beispielsweise im Alter, wurden durch Adjustierung berücksichtigt, sodass sich Imbalancen zwischen den Kohorten ausgleichen. Die Balanciertheit potenzieller Confounder wurden mit Hilfe von Balance-Checks überprüft. Faktoren, die auch nach PS-Methodik (wie etwa einer Gewichtung) noch eine Ungleichverteilung zwischen den Ide-Cel und den Vergleichskohorten aufwiesen, wurden zur Adjustierung als Kovariaten in das statistische Modell einbezogen.</p> <p>Das Ausmaß von Unterschieden in der Verteilung nicht berücksichtigter Confounder müsste in einem nicht realistischen Bereich liegen, um die in den ITC gezeigten Behandlungsunterschiede, die über die verwendeten Methoden hinweg homogen und in ihrer Größenordnung bedeutsam waren, wesentlich zu beeinflussen.</p> <p>Durch die Bildung geeigneter Vergleichskohorten auf patientenindividueller Datenbasis, durch die Identifikation und Berücksichtigung relevanter Confounder und durch die Verwendung von vier verschiedenen PS Methoden konnte eine Strukturgleichheit für die ITCs geschaffen und möglichen Verzerrungen bei der Bewertung des Therapieeffektes entgegengewirkt werden. Die beschriebenen Maßnahmen erlauben einen hinreichend aussagesicheren Vergleich zwischen Ide-Cel und konventionellen Therapieoptionen und die Einordnung des Effektes für den Endpunkt OS.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung zu (1.1):</u></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anerkennung der strukturellen Vergleichbarkeit der Vergleichskohorten und darauf basierende Berücksichtigung der im Dossier dargestellten indirekten Vergleiche bei der Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.</p>	<p>In der Gesamtschau der vorgelegten indirekten Vergleiche zur Wirksamkeit kann nicht mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass für die relevanten Patientenkohorten der Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 eine Strukturgleichheit zu der Patientenpopulation der Studie KarMMa vorliegt. Die in die Studie KarMMa eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind zwar stark vorbehandelt, hatten ein breites Spektrum an verfügbaren Therapien sowie eine Vielzahl an Vortherapien erhalten und weisen entsprechend einen hohen Anteil an doppel- und dreifach-refraktären Personen auf. Jedoch wurden in die KarMMa-Studie durch die vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien verhältnismäßig junge Personen (Median = 61 Jahre) in einem guten Gesundheitszustand eingeschlossen. Auch aus den vorliegenden</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patientencharakteristika der Studie KarMMA zu den Merkmalen Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms, zytogenetisches Risiko und der Tumorlast lässt sich eine stark ungünstige Prognose der eingeschlossenen Personen nicht mit ausreichender Sicherheit erschließen. Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte konnte keine Adjustierung oder ein Abgleich der Patientenpopulationen zu den im Rahmen der Confounderselektion als relevant identifizierten Confoundern, insbesondere zu den Merkmalen Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms und zytogenetisches Risiko, durchgeführt werden. Somit sind die vorgelegten indirekten Vergleiche mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Darüber hinaus weisen die Ergebnisse auf keinen Effekt in einer Größenordnung hin, bei dem mit</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die beobachteten Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen. Im Ergebnis werden die vorgelegten indirekten Vergleich zu den Wirksamkeitsendpunkten für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>Bezüglich der indirekten Vergleiche zur Sicherheit werden indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator auf der Grundlage von nicht strukturgleichen Kohorten ohne eine adäquate Adjustierung über die Berücksichtigung relevanter Confounder und ohne die Berechnung von Effektschätzern grundsätzlich nicht als adäquat erachtet. Daher werden die vorgelegten indirekten Vergleiche zu Nebenwirkungen für die</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.
S. 15 (Z. 10 ff.)	<p>Anmerkung (1.2): Unsicherheiten bestehen auf Seiten des G-BA hinsichtlich einer möglichen zeitlichen Überschneidung der Testzentren der Ide-Cel Studien und der Studie NDS-MM-003.</p> <p><i>S. 15: „Gemäß Studienunterlagen waren klinische Zentren für die Rekrutierung von Studie NDS-MM-003 ebenfalls an den klinischen Studien von Ide-Cel beteiligt. Es ist nicht auszuschließen, dass aufgrund der sich überlappenden Rekrutierungszeiträume auch für eine Teilnahme an den Ide-Cel-Studien ungeeignete Patientinnen und Patienten in der retrospektiven Kohortenstudie enthalten sind. Auch besteht die Gefahr, dass Testpersonen sowohl in der Kohortenstudie als auch den klinischen Ide-Cel-Studien in zeitlichem Abstand enthalten sind.“</i></p> <p><u>Stellungnahme zu (1.2):</u></p> <p>Bezüglich eines möglichen Selektionsbias aufgrund der Überschneidung von Studienzentren und Rekrutierungszeiträumen der Studien zu Ide-Cel (KarMMa und CRB-401) und der Real World Evidenz (RWE) Studien NDS-MM-003 und PREAMBLE ist zunächst anzumerken, dass grundsätzlich nur eine geringe Überschneidung der Studienzentren vorliegt, da der Großteil der Patientendaten in der Studie NDS-MM-003 aus Datenbanken des „Community Settings“ und nicht aus akademischen Studienzentren gewonnen wurden, welche auch Patienten mit CAR-T-Zelltherapien</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>behandeln. Zudem gab es gemäß der Studienprotokolle an den überschneidenden klinischen Studienzentren keine Entscheidung, ob die Patienten entweder im Rahmen der klinischen Studien zu Ide-Cel behandelt werden sollten oder in die RWE-Studie zur Durchführung von ITCs eingehen sollten.</p> <p>Die Behandlungszeiträume in den Studien KarMMa und CRB-401 sind zwar teilweise überschneidend mit dem Behandlungszeitraum der Studie NDS-MM-003, jedoch fand keine zeitgleiche Rekrutierung der Patienten statt. Dies ist dadurch begründet, dass lediglich für die Studien zu Ide-Cel eine aktive und prospektive Rekrutierung der Patienten stattfand und die Datensammlung für Patienten für die Studie NDS-MM-003 retrospektiv erfolgte. Das bedeutet, dass die Therapieentscheidung zum Zeitpunkt der Rekrutierung bereits in der Vergangenheit lag. Die Studie NDS-MM-003 umfasste eine historische Kohorte von Patienten, bei denen ein neuer Behandlungszyklus begonnen wurde, nachdem sie bis zum 30. September 2018 mindestens zwei aufeinanderfolgende Zyklen eines IMiD®, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers erhalten hatten (es sei denn, Krankheitsprogression war das beste Ansprechen auf die Therapie) und bei denen die Anti-CD38-Antikörper-Therapie am oder nach dem 16. November 2015 begonnen hatte.</p> <p>Auf Zentrumsebene gab es ein Zentrum, in welchem Patienten zeitgleich in der Studie CRB-401 und NDS-MM-003 behandelt wurden. Zwischen der Studie KarMMa und NDS-MM-003 gab es zwei Zentren, bei denen dies der Fall war. Nach Prüfung der in diesem Zeitraum in die Ide-Cel gegenüber der in die RWE Studie eingeschlossenen Patienten zeigt sich, dass eine Überschneidung lediglich für 14 von insgesamt 136 Patienten in der</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie KarMMa, 6 von insgesamt 42 Patienten in der Studie CRB-401 und 44 von insgesamt 190 Patienten in der Studie NDS-MM-003 vorliegt.</p> <p>Die Möglichkeit, dass Patienten sowohl in die Studie NDS-MM-003, als auch die klinischen Studien zu Ide-Cel in zeitlichem Abstand eingeschlossen waren, ist dadurch ausgeschlossen, dass in der historischen Bildung der Kohorte der Studie NDS-MM-003 Patienten explizit ausgeschlossen waren, welche bereits mit einer B-Zell-Reifungsantigen-gerichteten Therapie oder Gentherapie behandelt wurden.</p> <p>Die RWE Studie PREAMBLE hingegen stellt eine prospektive Studie dar, die bereits im Jahr 2012 initiiert wurde. Es liegen keine Überschneidungen bezüglich Studienzentren und Rekrutierungszeiträume mit der Studie CRB-401 vor. Die Studie KarMMa umfasst zwar drei der Studienzentren der Studie PREAMBLE, jedoch liegt nur für eines der Studienzentren eine Überschneidung des Rekrutierungszeitraums mit der Behandlung mit Ide-Cel in der Studie KarMMa vor. Die insgesamt 30 Patienten, die in diesem Zeitraum in die Studie PREAMBLE eingeschlossen wurden, mussten jedoch zum Zeitpunkt der Rekrutierung noch nicht die wesentlichen Einschlusskriterien für die Selektion der ERRMM Kohorte zur Durchführung ITCs gegenüber Ide-Cel erfüllen. Folglich ist davon auszugehen, dass diese möglicherweise nicht oder nur zu einem sehr geringen Anteil tatsächlich in die ERRMM Kohorte zur Durchführung des ITC gegenüber Ide-Cel eingeflossen sind. Eine Übersicht der Studienzentren der Studie PREAMBLE ist in Tabelle 5 im Anhang dargestellt.</p> <p>In der Gesamtschau ist nicht davon auszugehen, dass alle Patienten an den Zentren, die die Einschlusskriterien der Studien KarMMa und CRB-401 erfüllten, tatsächlich auch in diese Studien eingegangen sind und alle Patienten, die diese Kriterien nicht</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vollumfänglich erfüllten, in der RWE Studie behandelt wurden. Die Möglichkeiten zur Teilnahme an Ide-Cel Studien waren limitiert. Es ist davon auszugehen, dass gerade in akademischen Behandlungszentren, in welchen eine große Anzahl potentieller Studienkandidaten mit Multiplem Myelom angenommen werden kann, auch mehr Patienten für einen Einschluss in die Studien zu Ide-Cel geeignet gewesen wären. Zugleich ist ein Einschluss in die Ide-Cel Studien aufgrund der oben ausgeführten limitierten Studienplätze aber nicht für die hohe Anzahl infrage kommender Patienten möglich, sodass diese Patienten somit möglicherweise im Rahmen der RWE-Studien beobachtet wurden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung zu (1.2):</u></p> <p>Berücksichtigung der Tatsache, dass nur eine sehr geringe Anzahl an Zentren sowohl in die Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 sowie in die Studien NDS-MM003 oder PREAMBLE Patienten involviert waren und zusätzlich überlappende Rekrutierungs- bzw. Behandlungszeiträume aufweisen. Insgesamt betrifft dies nur eine Minderheit der betrachteten Patienten.</p> <p>Es ist daher nicht von einer Selektion von für Ide-Cel ungeeigneten Patienten in die Studien NDS-MM003 und PREAMBLE auszugehen; zumal die wesentlichen Einschlusskriterien der im Nutzendossier dargestellten Studien (ITCs CA089-003 und CA089-007) die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzen erstellt wurden, übereinstimmen und somit die Vergleichbarkeit der Patientenkohorten für den ITC zwischen den Ide-Cel und RWE Studien gegeben ist. Die im Dossier dargestellten ITCs können demnach für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Rekrutierung der retrospektiven Kohortenstudie NDS-MM-003 erfolgte zwischen November 2015 und September 2018. Die Daten wurden aus klinischen Zentren und Forschungsdatenbanken (z.B. Flatiron) erfasst. Aufgrund sich überlappender Rekrutierungszeiträume ergeben sich Überschneidungen im Einschluss der Personen</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>in die KarMMa und NDS-MM-003 Studie. Dies trifft gemäß der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers auf 14 von 136 Personen (~ 10 %) der Studie KarMMa und 44 von 190 Personen (~23 %) der Studie NDS-MM-003 zu. Personen, welche bereits eine gegen BCMA-gerichtete Therapie oder Gentherapie erhalten haben, wurden bei der Bildung der Kohorte der NDS-MM-003 Studie explizit ausgeschlossen. Insgesamt wird im vorliegenden Fall die Unsicherheit, welche aus der potentiellen Verzerrung durch die Überlappung der Studienzeiträume resultiert, aufgrund der niedrigen Anzahl an betroffenen Personen als unwesentlich eingestuft.</p>
S. 16 (Z. 40 ff.)	<p>Anmerkung (1.3): Es besteht auf Seiten des G-BA Unsicherheit zur Patientenpopulation der Studie PREAMBLE. S. 16: „<i>Es konnten keine Informationen identifiziert werden, aus welchem Setting (Universitätsklinikum, Forschungszentrum, Arztpraxis) bzw. welchen Ländern die</i></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Testpersonen eingeschlossen werden. Auch die Datenlage der insgesamt rekrutierten Population und zum Patientenfluss der PREAMBLE ist limitiert.“</i></p> <p>Für die Studie PREAMBLE wurden insgesamt 2.332 Patienten hinsichtlich ihrer Eignung für die Studie gescreent. Davon hatten 2.199 (94,3 %) Patienten eine dokumentierte Diagnose eines Multiplen Myeloms. 2.198 (94,3 %) Patienten waren mindestens 18 Jahre alt bei Unterzeichnung der Einverständniserklärung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 248 (10,6 %) Patienten erhielten eine Vortherapie mit einem IMiD®, einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper • 246 (10,5 %) Patienten erhielten am oder nach dem 16. November 2015 ein Anti-CD38-Antikörpertherapie • 218 (9,3 %) Patienten erhielten ≥ drei vorherige Myelom-Therapien • 199 (8,5 %) Patienten hatten ≥ zwei aufeinanderfolgende Behandlungszyklen für jede vorherige Therapie, außer das beste Ansprechen entsprach einer Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD). • refraktäres/rezidiertes Multiples Myelom (RRMM) Kohorte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei 138 (5,9 %) Patienten wurde eine nachfolgende Myelom Therapie initiiert (RRMM Kohorte). • Eligible (E)RRMM Kohorte: 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ 78 (3,3 %) Patienten waren refraktär auf die letzte Therapie. Refraktärität wurde entsprechend der Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) definiert als dokumentierte PD während der Therapie oder innerhalb von 60 Tagen (gemessen ab der letzten Dosis) nach Abschluss der letzten Myelom-Therapie vor Studieneintritt ○ 61 (2,6 %) Patienten hatten mindestens eine dokumentierte Krankheitsbeurteilung nach dem refraktären Zustand oder einen dokumentierten Tod (je nachdem was früher eintritt) ○ Bei 43 (1,8 %) Patienten wurde eine nachfolgenden Myelom Therapie initiiert (ERRMM Kohorte) <p>Eine Übersicht der an der Studie PREAMBLE teilnehmenden Testzentren kann dem Anhang zur Stellungnahme entnommen werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung zu (1.3):</u> Berücksichtigung der bereitgestellten Informationen zur Studie PREAMBLE bei der Bewertung der im Dossier darstellten ITCs.</p>	<p>Die Studie PREAMBLE ist eine multizentrische prospektive Kohortenstudie, die seit 2012 Daten aus dem Versorgungsalltag von Personen mit multiplen Myelom sammelt. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die refraktär auf die letzte Therapielinie waren und eine Behandlung mit einem IMiD, einem PI oder einem neuartigen</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Therapieregime erhalten haben. Die Personen wurden in verschiedenen Zentren rekrutiert (Universitätskliniken, Forschungszentren und Arztpraxen) und für drei Jahre nachverfolgt. Es liegt ein präspezifiziertes Studienprotokoll und ein statistischer Analyseplan für die Erhebung und Auswertung der Daten der PREAMBLE-Studie, nicht jedoch für den indirekten Vergleich mit der KarMMa-Studie vor.</p> <p>Analog dem Vorgehen bei der NDS-MM-003 Studie wendet der pharmazeutische Unternehmer die Ein- und Ausschlusskriterien der Ide-Cel-Studie auf die Patientenpopulation der PREAMBLE-Studie an und bildet daraus eine ERRMM-Kohorte. Aufgrund der Datenverfügbarkeit berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer jedoch nur einen Teil der Ein- und Ausschlusskriterien,</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wobei insbesondere morbiditätsspezifische Aspekte nicht einbezogen wurden.</p> <p>Für den indirekten Vergleich berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer 11 Confounder. Da auch im vorliegenden indirekten Vergleich Confounder mit > 30 % fehlenden Daten nicht herangezogen wurden, sind in den Analysen klinisch relevante Confounder wie das Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms, das zytogenetische Risikoprofil, der ECOG-PS, fokale Läsionen und Knochenläsionen, die Kreatinin-Clearance und weitere nicht berücksichtigt worden.</p> <p>Die Strukturgleichheit der Patientenpopulationen hinsichtlich klinisch relevanter Confounder kann daher auch für diesen indirekten Vergleich nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden. Für</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>die Studie PREAMBLE sind beispielsweise zum Merkmal „Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms“ keine Angaben vorhanden und für das Merkmal „zytogenetisches Risikoprofil“ liegen bei etwa 80 % der Personen fehlende Werte vor.</p> <p>Im Rahmen der PREAMBLE-Studie wurden auch patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität im ersten Jahr alle 3 Monate und im zweiten und dritten Jahr alle 6 Monate erhoben. Da jedoch die Rücklaufquoten bezogen auf die relevante ERRMM-Kohorte bei maximal 19 % zu einem relevanten Erhebungszeitpunkt lagen, werden diese Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19 (Z. 10 ff.)	<p>Anmerkung (1.4): Der G-BA verweist auf ein mögliches Bias-Risiko in der ERRMM Kohorte der Studie MM-007 aufgrund des Einschlusses von Patienten aus der Nachbeobachtungsphase.</p> <p>S. 19: <i>„Es ist jedoch nicht mehr davon auszugehen, dass die zu Baseline erfüllten Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie [MM-007] weiterhin erfüllt sind und das Bias-Risiko steigt. Durch das Selektieren von Testpersonen, die bereits während der Nachbeobachtung in Studie MM-007 mindestens eine (baldige) Progression erlitten haben und daraufhin mindestens eine Folgetherapie erhielten, ist die Berücksichtigung einer Patientenpopulation (hier ERRMM-Kohorte [der Studie MM-007]) mit einer schlechten Prognose für den indirekten Vergleich wahrscheinlich.“</i></p> <p><u>Stellungnahme zu (1.4)</u></p> <p>Die für den ITC herangezogene ERRMM Kohorte der Studie MM-007 resultiert, wie vom G-BA beschrieben, primär aus der Nachbeobachtungsphase der klinischen Studie MM-007. Die Dauer der Nachbeobachtungsphase war im Studienprotokoll der Studie MM-007 präspezifiziert und somit unabhängig von der Dauer der progressionsfreien Zeit der Patienten definiert. Da es sich beim rezidierten und refraktären Multiplen Myelom um eine nicht heilbare Erkrankung handelt, bei der es selbst nach kompletter Remission unweigerlich zu Rezidiven der Erkrankung kommt, ist die Gabe einer Folgetherapie im Rahmen der Nachbeobachtungsphase einer klinischen Studie mit konventionellen Therapien auf den natürlichen Krankheitsverlauf der Indikation zurückzuführen. Dass nicht primär Patienten mit baldiger Progression und somit schlechterer Prognose eine Folgetherapie in der Nachbeobachtungphase der Studie erhalten haben und somit Teil</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der ERRMM Kohorte wurden, zeigt sich darin, dass die Anteile der in die ERRMM Kohorte eingeschlossenen Patienten zwischen dem Interventionsarm Pomalidomid plus Bortezomib plus Dexamethason (PvD) und dem Vergleichsarms der Studie MM-007 (d. h. Bortezomib plus Dexamethason (Vd)) relativ ausgeglichen waren (Vd: 44,4 % vs. PvD: 55,6 %), obgleich PvD eine Überlegenheit gegenüber Vd hinsichtlich der progressionsfreien Zeit in der Studie MM-007 zeigte (Celgene 2019b).</p> <p>Die Zeit seit der ersten Diagnose lag in der ERRMM Kohorte Studie MM-007 bei im Median bei 6 Jahren, in der Studie KarMMa bei 5,9 Jahren und bei 5,4 Jahren bei der Studie CRB-401. Insgesamt hatten 36,2% der Patienten der ERRMM Kohorte der Studie MM-007 mehr als eine Anti-Myelom Therapie pro Jahr erhalten; verglichen damit war der entsprechende Anteil in der Studie KarMMa mit 42,6 % und in der Studie CRB-401 mit 57,1 % deutlich höher. Auf Basis dieser Daten zeigt sich kein Anhaltspunkt dafür, dass die Patienten der ERRMM Kohorte der Studie MM-007 einen besonders raschen Progress der Erkrankung und eine somit tendenziell schlechtere Prognose aufweisen. Die Prognose der Patienten ist dabei unabhängig vom Zeitpunkt der Datenerhebung ein Abbild des deutschen Versorgungskontexts, in dem Patienten mindestens drei Vortherapien erhalten haben mussten, um eine Behandlung mit Ide-Cel erhalten zu können. Eine von den Studien KarMMa und CRB-401 abweichende Prognose der Patienten der Studie MM-007 zum Indexdatum ist daher nicht erkennbar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung zu (1.4):</u></p> <p>Anerkennung der strukturellen Vergleichbarkeit der Vergleichskohorten und darauf basierende Berücksichtigung der im Dossier dargestellten indirekten Vergleiche bei der Bewertung des Zusatznutzens.</p>	<p>Die Studie MM-007 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Pomalidomid + Bortezomib +</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit multiplem Myelom nach ein bis drei Vortherapien, die mindestens zwei konsekutive Zyklen von Lenalidomid umfassen mussten. Die Personen mussten zudem eine Krankheitsprogression während oder nach der letzten Vorbehandlung aufweisen. Für den indirekten Vergleich mit der KarMMa-Studie liegen kein statistischer Analyseplan und Studienprotokoll vor.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer bildet entsprechend der folgenden Kriterien aus der Patientenpopulation der MM-007 Studie eine ERRMM-Kohorte: mindestens drei Vortherapien erhalten, mindestens zwei aufeinanderfolgende Behandlungszyklen für jedes Therapieregime abgeschlossen, mindestens Erhalt eines IMiD, PI und CD38-</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Antikörpers, Erhalt von mindestens einer nachfolgenden Myelom-Therapie, Refraktärität auf die letzte Therapie. Da diese Kriterien zu Baseline der Studie nicht auf eine ausreichende Anzahl an Personen zutrafen, wurden auch Personen in die ERRMM-Kohorte eingeschlossen, die die genannten Kriterien erst im Laufe der Nachbeobachtungsphase der Studie erfüllten. Somit wurden insgesamt 41 Personen in die ERRMM-Kohorte aufgenommen. Der Indexzeitpunkt für die Patientinnen und Patienten, bei denen erst in der Nachbeobachtungsphase die Einschlusskriterien erfüllt waren, entspricht nicht dem Baselinewert der MM-007 Studie, sondern dem Zeitpunkt der Initiierung der Folgetherapie. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers konnten hierdurch nur die Confounder Alter, Geschlecht, Anzahl vorangegangener</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Therapielinien und Zeit seit der Diagnose im Modell berücksichtigt werden. Für alle anderen identifizierten, klinisch relevanten Confounder konnte weder eine Adjustierung noch ein Abgleich der Patientencharakteristika vorgenommen werden. Entsprechend kann auch für den vorliegenden indirekten Vergleich die Strukturgleichheit für klinisch relevante Confounder nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden.
S. 12 (letzte Zeile) & S. 13 (Z. 1 ff.) S. 13 (Z. 19 ff.)	Anmerkung (1.5): Die Vorgehensweise zur Identifizierung der Confounder wird vom G-BA prinzipiell als adäquat erachtet. Dennoch verbleiben aus Sicht des G-BA Unsicherheiten, ob mit dem gewählten Vorgehen in der systematischen Literaturrecherche (SLR) alle relevanten Confounder für die spezifische Therapiesituation im Anwendungsgebiet von Ide-Cel identifiziert werden konnten. Unsicherheiten sind u. a. auf die folgenden Limitationen zurückzuführen: Ausschluss von Beobachtungsstudien, fehlende Erläuterungen zu Annahmen von Korrelationen, fehlende Angabe zum Suchzeitraum der SLR, Abweichungen zwischen Ergebnissen der SLR und Expertenbefragung.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17 (Z. 38 ff.)	<p><i>S. 12: „Beobachtungsstudien wurden dabei explizit ausgeschlossen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da Beobachtungsstudien wichtige Quellen zur Identifizierung relevanter Confounder darstellen. Weiterhin ist nicht ersichtlich, ob der pU den Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche eingeschränkt hat. Es wird lediglich ein Datum für die Literaturrecherche und die ergänzende Handsuche genannt. Aufgrund der Schnelllebigkeit des Therapiegebiets ist unklar, inwiefern die in älteren Publikationen identifizierten Confounder in der gegenwärtigen Versorgungsrealität von gleichbleibender Relevanz sind.“</i></p> <p><i>S. 13: „Dabei zeigten sich teilweise erhebliche Abweichungen zwischen den Ergebnissen der systematischen Literaturrecherche und den Expertenmeinungen hinsichtlich der genannten bzw. als relevant eingestuften Confounder. (...) Dies verdeutlicht die Problematik einer Beschränkung der systematischen Literaturrecherche auf die in anderen indirekten Vergleichen eingesetzten Confounder.“</i></p> <p><i>S. 17: „Die Vorgehensweise zur Identifizierung der Confounder wird prinzipiell als adäquat erachtet. Dennoch verbleiben Unsicherheiten, ob mit dem gewählten Vorgehen in der systematischen Literaturrecherche alle relevanten Confounder identifiziert werden konnten.“</i></p> <p><u>Stellungnahme zu (1.5):</u></p> <p>Zur adäquaten Identifikation und Selektion relevanter Confounder für die im Nutzendossier präsentierten ITCs wurde von BMS wie folgt vorgegangen:</p> <p>Schritt 1: Durchführung einer SLR in den Datenbanken Embase, Medline und Cochrane sowie auf Health Technology Assessment (HTA)-Websites mit dem Ziel der</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Identifizierung relevanter Confounder im Anwendungsgebiet von Ide-Cel. Die eingeschlossenen Publikationen wurden im Zeitraum von 2009 bis 2020 veröffentlicht und entsprechen demnach einer aktuellen Einschätzung relevanter Confounder unter Berücksichtigung der Entwicklung der modernen Myelomtherapie im vergangenen Jahrzehnt.</p> <p>Schritt 2: Durchführung von Experteninterviews mit dem Ziel die klinische Relevanz der über die SLR identifizierten Confounder zu bestimmen und diese auf Vollständigkeit hin zu überprüfen. Die Experteninterviews dienten zur Evaluierung der Relevanz der identifizierten Confounder im derzeitigen deutschen Versorgungskontext. Vor allem sollten die Interviews sicherstellen, dass die relevanten Confounder vollständig identifiziert wurden und gegebenenfalls zusätzliche Confounder identifizieren, die nach Einschätzung der Experten eine Relevanz besitzen.</p> <p>Schritt 3: Prüfen der Verfügbarkeit der identifizierten Confounder in den Ide-Cel Studien und RWE Studien und Prüfung der fehlenden Werte und Ausschluss von Confoundern bei mindesten 30 % fehlenden Werte. Dieses Vorgehen entspricht dem gängigen Vorgehen in Verfahren zur Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V.</p> <p>Schritt 4: Prüfen der Redundanz und Korrelation der Confounder, um Multikorrelationen innerhalb des Regressionsmodells vorzubeugen und um, falls notwendig, nicht-verfügbare Confounder über korrelierende Confounder abzudecken.</p> <p>Schritt 5: Definition des Typs der finalen Confounder. Dabei wurden alle verfügbaren Confounder, unabhängig von der klinischen Relevanz, berücksichtigt.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Einfluss von nicht verfügbaren und deshalb nicht berücksichtigten Confoundern auf die Aussagesicherheit der ITCs wird als gering eingestuft. Diese Einschätzung ergibt sich einerseits auf den unter Annahme (2.1) detailliert aufgeführten konsistenten Ergebnissen zum OS über verschieden Analyse-Methoden hinweg. Andererseits stützen die Ergebnisse der innerhalb der Ide-Cel Studien betrachteten Subgruppen die Annahme, dass die nicht-berücksichtigten Confounder die Ergebnisse der ITCs nicht verzerren zu scheinen. Die Subgruppenanalysen zeigen keine Unterschiede zu den Hauptanalysen. In den Subgruppen der älteren Patienten (≥ 65 Jahre), der Patienten mit Hochrisikomerkmale (Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms) und der Patienten mit mehrfachen Refraktäritäten (doppel-refraktär, penta-refraktär (nur in der Studie KarMMa erhoben) in den Intention-to-Treat (ITT)-Populationen der Studien KarMMa und CRB-401 zeigen sich zu der Gesamtpopulation gleichgerichtete und konsistente Effekte. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind im Detail unter Anmerkung (2.1) aufgeführt.</p> <p>In der Gesamtschau stellt die beschriebene Methodik zur Identifikation und Auswahl der zu berücksichtigen Confounder zur Adjustierung für die ITCs das bestmögliche und ein umfassendes Vorgehen dar. Es wurde ein zweistufiger Ansatz zur Identifikation der Confounder gewählt, der sowohl literatur- als auch expertenbasiert ist, und zunächst unabhängig von den zur Verfügung stehenden Daten durchgeführt wurde. Im Weiteren wurden grundsätzlich alle Confounder, unabhängig von ihrer Relevanz, berücksichtigt, die mit hoher Vollständigkeit in den relevanten Daten vorlagen. Somit konnte eine selektive Auswahl von Confoundern ausgeschlossen werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung zu (1.5):</u></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anerkennung des adäquaten methodischen Vorgehens zur Identifikation und Berücksichtigung von Confoundern bei der Bewertung der ITCs.	Für die Selektion von Confoundern hat der pharmazeutische Unternehmer ein zweistufiges Vorgehen gewählt. Im ersten Schritt erfolgte eine Selektion von Vergleichskohorten aus Referenzstudien mittels Ein- und Ausschlusskriterien, welche sich an denen der Ide-Cel-Studien orientierten. Im zweiten Schritt wurden relevante Confounder im vorliegenden Anwendungsgebiet über eine systematische Literaturrecherche und Interviews mit klinischen Experten identifiziert. Alle identifizierten Confounder mit ausreichender Datenverfügbarkeit in den Studien wurden mittels Propensity-Score-Methoden adjustiert. Die systematische Literaturrecherche wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auf indirekte Vergleiche eingeschränkt und Beobachtungsstudien als Quelle für die

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Identifikation von Confoundern explizit ausgeschlossen. Basierend auf den im Rahmen dieser Recherche identifizierten adjustierten indirekten Vergleichen erstellte der pharmazeutische Unternehmer eine Liste aller in den adjustierten indirekten Vergleichen eingesetzten Confounder.</p> <p>Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers wird prinzipiell als adäquat erachtet, ist jedoch dahingehend limitiert, dass so ausschließlich Confounder mit Datenverfügbarkeit in den zugrundeliegenden Studien der adjustierten indirekten Vergleiche identifiziert werden. Es verbleiben insgesamt Unsicherheiten ob in der systematischen Literaturrecherche und den Experteninterviews alle relevanten Confounder für die vorliegende spezifische Therapiesituation des rezidierten und</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		refraktären multiplen Myeloms nach mindestens drei vorausgegangenen Therapien identifiziert werden konnten. Darüber hinaus wurden Confounder bei mehr als 30 % fehlenden Daten nicht im Propensity-Score-Modell berücksichtigt.

Stellungnahme zu spezifischem Aspekt 2: Ergebnisse zum Gesamtüberleben (OS)

S. 19
(Z. 39)
S. 96
(Z. 36)

Anmerkung (2.1): Aus Sicht des G-BA führen die bestehenden Limitationen hinsichtlich der Identifizierung der Confounder und möglichen Strukturungleichheiten zwischen den Vergleichskohorten zu Unsicherheiten bei der Interpretation der Ergebnisse der ITCs. Der G-BA führt aus, dass die Ergebnisdaten auf keinen Effekt in einer Größenordnung hinweisen, bei der im Sinne eines dramatischen Effekts mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden könne, dass die beobachteten Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.

S. 19 und S.96: „Die Ergebnisdaten weisen auf keinen Effekt in einer Größenordnung hin, bei der im Sinne eines dramatischen Effekts mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die beobachteten Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.“

Stellungnahme zu (2.1):

In den drei ITCs nach (1) CA089-003, (2) CA089-007 und (3) Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte der Studie MM-007 wurden Patientenkohorten der zwei Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 mit den für die ITC gebildeten Patientenkohorten der Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 verglichen. Alle Vergleichskohorten konnten auf Basis patientenindividueller Daten gebildet werden. Für einen ITC in dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet stellt die Verfügbarkeit patientenindividueller Daten die beste Evidenzgrundlage dar. Die Gesamtschau der ITCs zum patientenrelevanten Endpunkt OS zeigte – für beide Ide-Cel Studien, über alle Vergleichskohorten und über alle statistischen Modelle und Adjustierungsmethoden hinweg – einen erheblichen Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen.

Tabelle 1: Ergebnisse der ITCs zum Gesamtüberleben (OS) (IPTW Analysen)

ITC	Hazard Ratio [95% KI]
-----	-----------------------

ITCs mit KarMMa		
CA089-003 (KarMMa vs. ERRMM Kohorte der NDS-MM-003)	0,45 [0,27; 0,75]	
CA089-007 (KarMMa vs. ERRMM Kohorte der PREAMBLE)	0,35 [0,15; 0,78]	
KarMMa vs. ERRMM Kohorte der Studie MM-007	0,36 [0,19; 0,68]	
ITCs mit CRB-401		
CA089-003 (CRB-401 vs. ER-RMM Kohorte der NDS-MM-003)	0,34 [0,14; 0,81]	
CA089-007 (CRB-401 vs. ERRMM Kohorte der PREAMBLE)	0,18 [0,06; 0,53]	
CRB-401 vs. ERRMM Kohorte der Studie MM-007	0,18 [0,07; 0,43]	
Abkürzungen: IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITC: indirect treatment comparison (hier: indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival; vs.: versus		
<p>Die Hauptanalysen mittels IPTW zeigen ein einheitliches Bild: Nach einer Therapie mit Ide-Cel reduziert sich das Sterberisiko gegenüber konventionellen Therapien um 55 % bis 82 %. Die beobachteten Effekte sind statistisch signifikant und klinisch relevant und weisen eine Größenordnung auf, die –bezogen auf den Punktschätzer für das HR – als dramatisch einzustufen ist. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen (einfaches Cox-Modell ohne Adjustierung, mit Adjustierung für Kovariaten und PS Matching) zeigen vergleichbare Ergebnisse, auch in Bezug auf die Größe des geschätzten Effekts. Sie zeigen eine Reduktion des Sterberisikos um 33 % bis 86 % mit Ide-Cel gegenüber konventionellen Therapieoptionen. Bemerkenswert ist, dass die um Störfaktoren bereinigten Analysen im Vergleich zum naiven ITC mittels univariatem Regressionsmodell größere Effektstärken zugunsten von Ide-Cel zeigten, was nicht darauf hindeutet, dass die Patientenpopulation der Ide-Cel Studien prognostisch günstiger ist als die Vergleichskohorten.</p>		

Die Aussagesicherheit der beobachteten Effekte zum OS wird zudem durch Betrachtungen der Subgruppen Alter, Hochrisikomerkmale (Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms) und Refraktäritätsstatus (doppel-refraktär, penta-refraktär) in den Leukapherese Analyse-Sets (ITT) Studien KarMMa und CRB-401 bestätigt. In der Subgruppe „Alter“ der pivotalen Studie KarMMa zeigt sich sowohl für die jüngeren als auch für die älteren Patienten ein medianes OS von mindestens 20 Monaten (< 65 Jahre: Median = 20,53, 95 %-Konfidenzintervall (KI) [15,13; 32]; ≥ 65 Jahre: Median = 29,54, 95 %-KI [21,36; NE]). Auch Patienten der Studie KarMMa mit EMP erreichten im Median ein OS von mindestens 21 Monaten (95 %-KI [14,69; 29,54]). Patienten ohne EMP erreichten ein medianes OS von 26,45 Monaten (95 %-KI [19,61; NE]). Konsistente Ergebnisse in Hinblick auf das OS sind auch für doppel-refraktäre Patienten (OS Median = 22,57, 95 %-KI [19,09; 32,07]) und penta-refraktäre Patienten (OS Media = 29,54, 95 %-KI [16,59; NE]) der Studie KarMMa zu beobachten. Die Subgruppen-Ergebnisse der Studie CRB-401 zeigen ein vergleichbares Bild. Für die älteren Patienten (≥ 65 Jahre) kann das mediane OS noch nicht geschätzt werden. Für Subgruppe der doppel-refraktären Patienten liegt das OS im Median bei 35,3 Monaten und für die Subgruppe der Patienten mit EMP bei 37,7 Monaten und somit gleichgerichtet und in vergleichbarer Höhe zur Gesamtpopulation (medianes OS = 35,3 Monate).

Die Konsistenz der Ergebnisse auch für prognostisch ungünstige Subgruppen, insbesondere für diejenigen Faktoren, für die aufgrund fehlender Daten in den Vergleichskohorten keine Confounder-Adjustierung vorgenommen werden konnte (wie die Anzahl der Vortherapien pro Jahr oder das Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms), lässt die Annahme zu, dass selbst die Berücksichtigung dieser Subgruppenmerkmale keinen relevanten Einfluss auf die Effektschätzung gehabt hätte.

Insgesamt sind die Ergebnisse der ITCs zum OS somit homogen, gleichgerichtet, in gleichbleibender Größenordnung und durch Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen untermauert. Es wurden alle Maßnahmen ergriffen, mögliche systematische Fehler und Verzerrungen zu minimieren und die Robustheit der Daten zu prüfen und zu gewährleisten. Dass die gezeigten Ergebnisse allein auf systematischer Verzerrung beruhen ist, auch im Kontext der Größe der Effektschätzer und gleichgerichteter Ergebnisse anderer Wirksamkeits-Endpunkte, als unwahrscheinlich anzusehen.

Vorgeschlagene Änderung zu (2.1):

	<p>Anerkennung durch den G-BA, dass das Ausmaß des Überlebensvorteils von Ide-Cel konsistent über mehrere Analysen hinweg ist, auf Basis methodisch akkurat durchgeführter ITCs ermittelt wurde und eine Größenordnung aufweist, bei der ausgeschlossen werden kann, dass die beobachteten Unterschiede allein auf systematischer Verzerrung beruhen.</p> <p>Weiterhin die Anerkennung durch den G-BA, dass Ide-Cel mit der im Anwendungsgebiet bisher nicht erreichten Verlängerung des OS zum Erreichen wesentlicher Therapieziele in der Behandlung des refraktären und rezidierten Multiplen Myeloms beiträgt.</p> <p>Berücksichtigung der ITC Ergebnisse zum OS, auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs durch Ide-Cel.</p>	<p>In der Gesamtschau kann nicht mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass für die relevanten Patientenkohorten der Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 eine Strukturgleichheit zu der Patientenpopulation der Studie KarMMa vorliegt. Die in die Studie KarMMa eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind zwar stark vorbehandelt, hatten ein breites Spektrum an verfügbaren Therapien sowie eine Vielzahl an Vortherapien erhalten und weisen entsprechend einen hohen Anteil an doppel- und dreifach-refraktären Personen auf. Jedoch wurden in die KarMMa-Studie durch die vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien verhältnismäßig junge Personen (Median = 61 Jahre) in einem guten Gesundheitszustand eingeschlossen. Auch aus den vorliegenden Patientencharakteristika der Studie KarMMa zu den Merkmalen Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms, zytogenetisches Risiko und der Tumorlast lässt sich eine stark ungünstige Prognose der eingeschlossenen Personen nicht mit ausreichender Sicherheit erschließen.</p>
--	---	---

		<p>Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte konnte keine Adjustierung oder ein Abgleich der Patientenpopulationen zu den im Rahmen der Confounderselektion als relevant identifizierten Confoundern, insbesondere zu den Merkmalen Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms und zytogenetisches Risiko, durchgeführt werden. Somit sind die vorgelegten indirekten Vergleiche mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Darüber hinaus weisen die Ergebnisse auf keinen Effekt in einer Größenordnung hin, bei dem mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die beobachteten Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen. Im Ergebnis werden die vorgelegten indirekten Vergleich zu den Wirksamkeitsendpunkten für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>Das Gesamtüberleben war in den Studien KarMMa und CRB-401 definiert als die Zeit von der Infusion mit Ide-Cel bis zum Tod jeglicher Ursache. Für die Nutzenbewertung wurde als primäre Analyse die Operationalisierung als Zeit von</p>
--	--	---

		<p>der Leukapherese bis zum Tod jeglicher Ursache ausgewertet. Für das Gesamtüberleben wurden die Daten der Langzeitnachbeobachtungsstudien gemäß Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers berücksichtigt.</p> <p>In der KarMMa-Studie erfolgte die Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens für nicht infundierte Personen für 30 Tage. Bei Krankheitsprogression war eine Nachbeobachtung für bis zu 24 Monate vorgesehen. Die mediane Überlebensdauer liegt für die KarMMa-Studie bei 23,3 Monaten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht möglich.</p> <p>Dagegen wurde in der Studie CRB-401 eine Nachbeobachtung von Personen mit Krankheitsprogression erst mit Amendment 5.0 eingeführt. Wie oben beschrieben erfolgte für 28,6 % der Personen aufgrund von Progression keine Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens. Im Dossier gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass die mediane Nachbeobachtungsdauer der Studie CRB-</p>
--	--	--

		<p>401 bei 11,5 Monate liegt. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass hierbei die Nachbeobachtung der Langzeitnachbeobachtungsstudien nicht miteinbezogen wurde. Unter Einbeziehung der Langzeitnachbeobachtungsstudien liegt die mediane Nachbeobachtungsdauer bei etwa 18 Monaten. Auch unter Berücksichtigung der korrigierten medianen Nachbeobachtungsdauer ist diese im Verhältnis zur medianen Überlebenszeit (etwa 35 Monate) verhältnismäßig kurz. Zusammen mit der hohen Anzahl an zensierten Personen (etwa 70 %) wird der Schätzer für das Gesamtüberleben der Studie CRB-401 weiterhin als nicht valide erachtet und daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>
<p>S. 97 (Z. 16 ff.)</p> <p>S. 98 (Z. 9 ff)</p>	<p>Anmerkung (2.2): Zu Unsicherheiten bei der Bewertung der Ergebnisse zum OS führen aus Sicht des G-BA fehlende Angaben zu den Zensierungsgründen in den Studien KarMMa und CRB-401.</p> <p>S: 97: „<i>Es bleibt [für die Studie KarMMa] unklar, wie viele Personen jeweils aufgrund von z. B. Kontaktverlust zensiert wurden bzw. zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben waren. Gemäß den Daten zum Studienverlauf ging z. B. der Kontakt zu Testpersonen in 3 Fällen verloren.</i>“</p>	

S. 98: „Das mediane Überleben in Studie KarMMa (...) ist aufgrund fehlender Zensierungsgründe und einigen frühen Zensierungen mit Unsicherheit behaftet. Das mediane Überleben in Studie CRB-401 wird aufgrund (...) der fehlenden Angaben zu Zensierungsgründen als sehr unsicher eingeschätzt.“

Stellungnahme zu (2.2)

Die vom G-BA angefragten Angaben zu den Zensierungsgründen bei der Erfassung des OS werden für die Studien KarMMa und CRB-401 im Folgenden dargelegt.

Tabelle 2: Zensierungsgründe in den Studien KarMMa (Datenschnitt: 21. Dezember 2020) und CRB-401 (Datenschnitt: April 2020)

	KarMMa Leukapherese Analyseset (ITT) N= 136 n (%)	CRB-401 Leukapherese Analyseset (ITT) N = 42 n (%)
Patienten mit Ereignis	69 (50,7%)	12 (28,6%)
Zum Datenschnitt zensierte Patienten	67 (49,3%)	30 (71,4%)
Zensierungsgrund		
Weiterhin in der Hauptstudie oder im LTFU	46 (33,8%)	14 (33,3%)
Studienabbruch: vor Ide-Cel Gabe	4 (2,9%)	4 (9,5%)
Studienabbruch: nach Ide-Cel Gabe	17 (12,5%)	2 (4,8%)
Studienabbruch: Krankheitsprogression	n.a	10 (23,8%)

ohne Teilnahme im LTFU			<p>Das Gesamtüberleben war in den Studien KarMMa und CRB-401 definiert als die Zeit von der Infusion mit Ide-Cel bis zum Tod jeglicher Ursache. Für die Nutzenbewertung wurde als primäre Analyse die Operationalisierung als Zeit von der Leukapherese bis zum Tod jeglicher Ursache ausgewertet. Für das Gesamtüberleben wurden die Daten der Langzeitnachbeobachtungsstudien gemäß Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers berücksichtigt.</p> <p>In der KarMMa-Studie erfolgte die Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens für nicht infundierte Personen für 30 Tage. Bei Krankheitsprogression war eine Nachbeobachtung für bis zu 24 Monate vorgesehen. Die mediane Überlebensdauer liegt für die KarMMa-Studie bei 23,3 Monaten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht möglich.</p>
Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; LTFU: Longterm follow-up; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis			
<p><u>Vorgeschlagene Änderung zu (2.2):</u></p> <p>Berücksichtigung der dargestellten Zensierungsgründe zur validen Interpretation und Bewertung der geschätzten Überlebenszeit und somit Bewertung des Effekts von Ide-Cel auf die Mortalität auf Grundlage der vorgelegten Daten.</p>			

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

S. 37
(Z. 12
ff.)

Anmerkung (2.3): Der G-BA merkt an, dass erhebliche Unsicherheiten bei den Ergebnissen zur Gesamtmortalität in der Studie CRB-401 bestehen und erachtet den Schätzer für die mediane Überlebensdauer als nicht valide bzw. geht von einer Überschätzung der Ergebnisse zum OS aus, da eine Nachbeobachtung nach Krankheitsprogress erst ab Protokollversion 5.0 vorgesehen war.

S. 37: „Dagegen hatte in Studie CRB-401 eine Krankheitsprogression einen Studienabbruch zur Folge. Erst mit Protokoll-Amendment 5.0 wurde festgelegt, dass im Fall einer Krankheitsprogression eine Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten erfolgen soll. (...) Es muss davon ausgegangen werden, dass das Überleben von Testpersonen, die die Studie z. B. aufgrund einer Progression abgebrochen haben und die nicht in eine Langzeit-Nachbeobachtung übergangen, nicht weiter erfasst wurde. (...) bestehend erhebliche Unsicherheiten bei den Daten zur Gesamtmortalität.“

Stellungnahme zu (2.3):

Wie vom G-BA in der Nutzenbewertung ausgeführt, wurde erst mit Protokoll-Amendment 5.0 (09.05.2018) festgelegt, dass im Fall einer Krankheitsprogression eine Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten erfolgen soll.

Die Protokoll-Version 5.0 der Studie CRB-401 wurde zeitgleich zur Initiierung der Kohorte 3 und damit auch die Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten entsprechend umgesetzt (Celgene 2018). Die Hälfte (21 von 42 Patienten) der für die Nutzenbewertung relevanten zulassungskonformen ITT-Population (entsprechend 19 von 38 der Ide-Cel behandelten Population) der Studie CRB-401 wurden nach Inkrafttreten der Protokollversion in die Studie CRB-401 (bzw. in die Kohorte 3) eingeschlossen. Damit wurden diese Patienten bereits ohnehin für mindestens 6 Monate nach Krankheitsprogression nachbeobachtet. Für die andere Hälfte der ITT Patienten war dies zwar nicht grundsätzlich der Fall, jedoch wurde allen zu dem Zeitpunkt noch lebenden Patienten der Studie CRB-401, die eine Infusion mit Ide-Cel erhielten, die Teilnahme an der Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (Longterm follow-up, LTFU) angeboten, sofern noch kein Tod eingetreten oder keine Widerrufung der Einwilligung vorgelegt worden war. Bis zum letzten Datenschnitts (7. April 2020) hatten 24 der mit Ide-Cel behandelten Patienten die

<p>Studie aufgrund einer Progression der Erkrankung abgebrochen. 10 dieser Patienten kamen aus der Kohorte 3, d.h. diese wurden ohnehin über mindestens 6 Monate nachbeobachtet. 14 dieser Patienten wurden in den Kohorten behandelt, die bereits vor Protokoll Amendment 5.0 in die Studie eingeschlossen wurden. 9 dieser insgesamt 14 Patienten gingen nach Progression in die LTFU-Studien über. D.h. dass für insgesamt 30 von 42 Patienten (d.h. ca. 71%) der ITT-Population eine Nachbeobachtung über die Progression hinaus zutreffend war.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das OS wurde für die Mehrheit der Patienten der Studie CRB-401 auch nach einer Progression weitererfasst. BMS bittet den G-BA deshalb um eine Berücksichtigung der Studie CRB-401 bei der Nutzenbewertung. Für die Mehrheit der Patienten erfolgte eine langfristige Nachbeobachtung, sodass von validen und aussagekräftigen Effektschätzern zum OS der CRB-401 Studie ausgegangen werden kann.</p>	<p>Das Gesamtüberleben war in den Studien KarMMa und CRB-401 definiert als die Zeit von der Infusion mit Ide-Cel bis zum Tod jeglicher Ursache. Für die Nutzenbewertung wurde als primäre Analyse die Operationalisierung als Zeit von der Leukapherese bis zum Tod jeglicher Ursache ausgewertet. Für das Gesamtüberleben wurden die Daten der Langzeitnachbeobachtungsstudien gemäß Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers berücksichtigt.</p> <p>In der KarMMa-Studie erfolgte die Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens für nicht infundierte Personen für 30 Tage. Bei Krankheitsprogression war eine Nachbeobachtung für bis zu 24 Monate vorgesehen. Die mediane Überlebensdauer liegt für die KarMMa-Studie bei 23,3 Monaten. Aufgrund des einarmigen</p>
---	--

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

<p>S.36 (Z. 38 ff.)</p> <p>S. 95 (Z. 27 ff.)</p>	<p>Anmerkung (2.4): Der G-BA merkt an, dass Beschreibungen, inwiefern die Langzeit-Nachbeobachtungs-Daten der Studie GC-LTFU-001 in die Analysen zum OS im Nutzendossier integriert waren, oder fehlen und dies zu Unsicherheiten bei der Interpretation der Ergebnisse zum OS der Studie CRB-401 beiträgt. Weiterhin erscheint dem G-BA die für die CRB-401 präsentierte Nachbeobachtungsdauer zu kurz im Verhältnis zum geschätzten medianen OS, weshalb er die Studie CRB-401 in seiner Bewertung nicht herangezogen hat.</p> <p><i>S. 36: „Weiterhin wurden in den Studienberichten zu CRB-401 und KarMMa die Überlebensdaten aus den laufenden Langzeit-Follow-up-Studien (LTF-305 und GC-LTFU-001), für die zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch kein eigener Studienbericht vorliegt, in die Auswertungen integriert. Inwiefern dies auch in den Analysen des pU für das Nutzendossier erfolgt ist, ist nicht ausreichend beschrieben.“</i></p> <p><i>S. 95: „Die Beobachtungsdauer in der Studie ist mit 11,5 Monaten dementsprechend auch deutlich kürzer als in Studie KarMMa, obwohl die letzte Behandlung mit Ide-Cel in beiden Studien ungefähr zur gleichen Zeit erfolgte. Trotz des etwas früheren Datenschnitts von Studie CRB-401 wären hier ähnliche Beobachtungszeiten zu erwarten gewesen. (...) diese im Vergleich zur geschätzten medianen Überlebenszeit kurze Beobachtungszeit (...) Aufgrund dieser Unreife bzw. starken Verzerrung der Ergebnisdaten wird der Schätzer für die mediane Überlebensdauer nicht herangezogen.“</i></p> <p><u>Stellungnahme zu (2.4)</u></p> <p>Es sind 19 Patienten aus der Studie KarMMa und 14 Patienten aus der Studie CRB-401 in die LTFU Studien übergegangen (Datenschnitte 21. Dezember 2020 bzw. 7. April 2020). Für diese 33 Patienten wurden Informationen zum OS im Follow-Up weiter erhoben und berücksichtigt. Die OS-Ergebnisse aus dem Nutzendossier der Studien KarMMa und CRB-401 berücksichtigen Überlebensdaten aus den LTFU Studien. Die im Dossier dargestellte Nachbeobachtungsdauern für das OS berücksichtigen für die Studie KarMMa ebenfalls die entsprechenden Informationen aus der Langzeitnachbeobachtung. Für die Studie CRB-401 erfolgte keine Berücksichtigung der Daten aus den LTFU Studien bei der Ermittlung der Nachbeobachtungsdauer für das OS. Die Angaben mit Berücksichtigung der LTFU Studie werden nachfolgend dargestellt.</p> <p><i>CRB-401 – Berücksichtigung der Überlebensdaten aus LTFU Studien:</i></p>	
--	---	--

Nach Ausscheiden aus der CRB-401 Studie wechselten insgesamt 14 Patienten in die Langzeitnachbeobachtung, 8 Patienten in die LTF-503 und 6 Patienten in die Studie GC-LTFU-001. 4 Patienten wechselten von der LTF-305 in die GC-LTFU-001 Studie.

Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts (7. April 2020) befanden sich noch 14 Patienten in den Studien CRB-401 (n=8) bzw. in einer der LTFU Studien (n=6) unter Beobachtung. Die Nachbeobachtungsdauer für das OS betrug für die Ide-Cel behandelte Population im Median 17,23 Monate – für zensierte Patienten (n=28) betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer 17,71 Monate und für die Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschlusses noch unter Beobachtung standen (n=14) 18,1 Monate. Die jeweils angegebene Nachbeobachtungsdauer berücksichtigt jeweils die Nachbeobachtung aus den LTFU Studien – und korrigiert somit die Angabe aus dem Dossier, die mit 11,5 Monaten lediglich die Nachbeobachtungszeit innerhalb der Studie CRB-401 umfasste. Die Nachbeobachtungszeit der 14 Patienten, die in den LTFU Studien nachbeobachtet wurden, betrug im Median 10,4 Monate.

Die korrigierten Nachbeobachtungszeiten der Studie CRB-401 sind somit deutlich länger als ursprünglich im Nutzendossier dargestellt. Damit ist die Nachbeobachtungszeit der Studie CRB-401 vergleichbar zur Nachbeobachtungszeit der Studie KarMMa (19,9 Monate (Leukapherese Analyse-Set (ITT)) bzw. 20,2 Monate (Ide-Cel behandelte Population); Datenschnitt: 21. Dezember 2020). Im Vergleich zum medianen OS in der Studie CRB-401 ist die Nachbeobachtungszeit zudem ausreichend lang. Die Ergebnisdaten zum OS werden somit auch für die Studie CRB-401 als unverzerrt und reif bewertet.

Tabelle 3: Gesamtüberleben (OS) in der Studie CRB-401 (Datenschnitt: April 2020)

	Ide-Cel behandelte Population	Leukapherese Analyse-Set (ITT)
	N = 38	N = 42
	n (%)	

		n (%)
Tod	10 (26,3)	12 (28,6)
In Studie CRB	4 (10,5)	6 (14,3)
In LTFU Studie	6 (15,8)	6 (14,3)
Zensiert	28 (73,7)	30 (71,4)
Noch in CRB-401 Studie	8 (21,1)	8 (19,0)
Noch in einer der LTFU Studien	6 (15,8)	6 (14,3)
Studie abgebrochen	14 (36,8)	16 (38,1)
Nachbeobachtungsdauer		
Alle Patienten	Median: 17,2 Monate	17,0 Monate
Zensierte Patienten	Median: 17,7 Monate	11,5 Monate
Patienten noch unter Beobachtung	Median: 18,1 Monate	19,4 Monate
Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angabe; LTFU: Longterm follow-up; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OS: Overall Survival		

Vorgeschlagene Änderung zu (2.4):

BMS bittet den G-BA die in der Stellungnahme für die Studie CRB-401 zur Verfügung gestellten korrigierten Daten zur Nachbeobachtungsdauer zum OS in seiner Bewertung zu berücksichtigen. Die mediane Nachbeobachtungsdauer von 17,7 Monaten der Studie CRB-401 ist vergleichbar zur medianen Nachbeobachtungsdauer der Studie KarMMA (19,9 Monate). Es ist somit auch für die Studie CRB-401 von reifen und zuverlässige Ergebnisdaten zum OS auszugehen.

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

		<p>Langzeitnachbeobachtungsstudien gemäß Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers berücksichtigt.</p> <p>In der KarMMa-Studie erfolgte die Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens für nicht infundierte Personen für 30 Tage. Bei Krankheitsprogression war eine Nachbeobachtung für bis zu 24 Monate vorgesehen. Die mediane Überlebensdauer liegt für die KarMMa-Studie bei 23,3 Monaten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht möglich.</p> <p>Dagegen wurde in der Studie CRB-401 eine Nachbeobachtung von Personen mit Krankheitsprogression erst mit Amendment 5.0 eingeführt. Wie oben beschrieben erfolgte für 28,6 % der Personen aufgrund von Progression keine Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens. Im Dossier gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass die mediane Nachbeobachtungsdauer der Studie CRB-401 bei 11,5 Monate liegt. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass</p>
--	--	--

		<p>hierbei die Nachbeobachtung der Langzeitnachbeobachtungsstudien nicht miteinbezogen wurde. Unter Einbeziehung der Langzeitnachbeobachtungsstudien liegt die mediane Nachbeobachtungsdauer bei etwa 18 Monaten. Auch unter Berücksichtigung der korrigierten medianen Nachbeobachtungsdauer ist diese im Verhältnis zur medianen Überlebenszeit (etwa 35 Monate) verhältnismäßig kurz. Zusammen mit der hohen Anzahl an zensierten Personen (etwa 70 %) wird der Schätzer für das Gesamtüberleben der Studie CRB-401 weiterhin als nicht valide erachtet und daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>
<p>S. 97 (Z. 6 ff.)</p>	<p>Anmerkung (2.5): Dem G-BA fehlen Beschreibungen hinsichtlich der systematischen und strukturierten Nachbeobachtungen zum OS von Personen, die keine Infusion mit Ide-Cel erhielten.</p> <p><i>S. 97: „Es fehlt jedoch [für beide Ide-Cel Studien] eine Beschreibung der systematischen und strukturierten Nachbeobachtung zum Vitalstatus bei Personen, die keine Infusion mit Ide-Cel erhielten.“</i></p> <p><u>Stellungnahme zu (2.5):</u></p> <p>In der Studie KarMMa haben aus der zulassungsrelevanten ITT-Population 12 Patienten von 136 Patienten keine Infusion mit Ide-Cel erhalten. In der Studie CRB-401 erhielten aus der zulassungsrelevanten ITT-Population 4 von 42 Patienten keine Infusion mit Ide-Cel.</p>	

Die Nachbeobachtungsdauern für die Patienten, die keine Ide-Cel Infusion erhalten haben werden im Folgenden dargestellt:

Tabelle 4: Nachbeobachtungsdauern der Studien KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020) und CRB-401 (Datenschnitt: April 2020)

	KarMMa Patienten ohne Infusion N= 12 Median (Min; Max)	CRB-401 Patienten ohne Infusion N= 4 Median (Min, Max)]
Nachbeobachtungsdauer (Monate)	1,69 (0,95; 7,00)	1,20 (0,99; 2,86)
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation		

Vorgeschlagene Änderung zu (2.5):

Bitte um Kenntnisnahme und Berücksichtigung bei der Bewertung der Ergebnisse zum OS.

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnahme zu spezifischem Aspekt 3: Definition der Wiederbehandlung

S. 92 (Z. 25 ff.)

Anmerkung (3): Der G-BA führt die Raten der Patienten mit Wiederbehandlung auf. Die sich daraus ergebenden Implikationen insbesondere auf die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Ide-Cel können vom G-BA nicht abschließend bewertet werden.

S. 92: „Darüber hinaus wurden 29 Personen (21 %) der eingeschlossenen zulassungskonformen Population aus Studie KarMMa erneut mit Ide-Cel behandelt. In Studie CRB-401 traf dies auf 7 Personen (16 %) der zulassungskonformen Population zu. Eine Wiederbehandlung ist gemäß Fachinformation nicht vorgesehen. Die sich daraus

ergebenden Implikationen insbesondere auf die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Ide-Cel können nicht abschließend bewertet werden.“

Stellungnahme zu (3)

Wie vom G-BA ausgeführt, war eine erneute Behandlung mit Ide-Cel in den Studien KarMMa und CRB-401 erlaubt, um einen möglichen Nutzen für die Patienten einer Wiederbehandlung zu evaluieren. Dies trat jedoch nur für einen limitierten Anteil der Patienten tatsächlich zu. So erhielten in der Studie KarMMa aus der Ide-Cel behandelten Population (Datenschnitt 21 Dezember 2020) insgesamt 29 Patienten eine erneute Behandlung mit Ide-Cel (Celgene 2021). In der Studie CRB-401 wurden aus der Ide-Cel behandelten Population (Part A und B, Datenschnitt 22. Juli 2019) insgesamt 7 Patienten erneut mit Ide-Cel behandelt (Celgene 2020).

Eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel war in der Studie KarMMa gemäß Studienprotokoll nur dann möglich, wenn das beste Ansprechen nach der ersten Ide-Cel Infusion eine stabile Erkrankung (Stable Disease, SD) oder besser war und eine Progression, definiert nach IMWG, frühestens 8 Wochen nach der ersten Infusion vorlag. Zudem musste entweder ausreichend kryokonserviertes Ide-Cel Produkt für die zweite Infusion zur Verfügung stehen oder kryokonservierte mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PMBC) des Patienten für eine erneute Herstellung verfügbar sein. Eine erneute Leukapherese war zu keinem Zeitpunkt vorgesehen. Ab Protokoll-Amendment 4.0 war nur die Reinfusion von bereits vorhandenen Ide-Cel Produkt erlaubt (Celgene 2019a).

In der Studie CRB-401 waren die Bedingungen für eine Reinfusion mit Ide-Cel entsprechend denen der Studie KarMMa. Ab Protokoll-Amendment 5.0 war eine erneute Ide-Cel Infusion ebenfalls nur unter der Voraussetzung vorgesehen, dass ausreichend kryokonserviertes Ide-Cel Produkt zur Verfügung stand. Eine erneute Leukapherese war nicht gestattet (Celgene 2018).

Die Ansprechraten der Wiederbehandlung mit Ide-Cel waren sehr limitiert und von kurzer Dauer. In der Studie KarMMa sprachen nur 6 der 29 mit Ide-Cel reinfundierten Patienten auf eine zweite und höhere Dosis an, wobei das beste Ansprechen für 5 Patienten ein partielles Ansprechen (partial response, PR) und für 1 Patienten ein sehr gutes partielles Ansprechen (very good partial response, VGPR) dokumentiert wurde. Komplettremissionen wurden nicht detektiert. Das mediane PFS betrug 1 Monat. In der Studie CRB-401 wurden 7

<p>Patienten einer Reinfusion mit Ide-Cel unterzogen, mit vergleichbar geringen Ansprechraten.</p> <p>Ein Vergleich der Kaplan-Meier Kurven zum OS der Studie KarMMa zwischen allen Patienten (d. h. Patienten mit und ohne Wiederbehandlung) gegenüber Patienten ohne Wiederbehandlung zeigt, dass das Ergebnis zum OS nicht durch eine Wiederbehandlung beeinflusst zu sein scheint (siehe Abbildung 1 im Anhang der Stellungnahme).</p> <p>Generell traten keine neuen Sicherheitssignale bei einer Wiederhandlung mit Ide-Cel auf, allerdings wurden tödliche Verläufe beobachtet. In der Folge stellt eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel derzeit keine zulässige Option in neuen Studienprotokollen dar und ist nicht für den Einsatz im Behandlungsalltag vorgesehen. Hinweise dazu sind entsprechend in der Fachinformation unter 4.4. aufgenommen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung zu (3):</u></p> <p>Bitte um Kenntnisnahme, dass Daten zur Sicherheit für die wiederbehandelten Patienten separat erfasst wurden und nicht in die Gesamtbewertung eingeflossen sind, und daraus folgende Berücksichtigung, dass kein Einfluss auf die Ergebnisse der Sicherheit der Gesamtpopulation besteht.</p> <p>Weiterhin Berücksichtigung des Umstandes, dass die Dossier-Ergebnisse zum OS Daten von wiederbehandelten Patienten umfassen, diese aber die Ergebnisse nicht beeinflussen zu scheinen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht möglich.</p> <p>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.</p>
--	--

Stellungnahme zu spezifischem Aspekt 4: Übertragbarkeit auf Versorgungsrealität

S. 94
(Z. 24
ff.)

Anmerkung (4): Der G-BA sieht die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse in der Ide-Cel Studie KarMMa aufgrund einer sehr selektierten, jungen Patientenpopulation als unklar an.

S: 94: „Für das Anwendungsgebiet RRMM war die Studienpopulation [der Studie KarMMa] zu Baseline mit 61 Jahren relativ jung und durch die engen Ein- und Ausschlusskriterien der Studie in einem überdurchschnittlich guten Gesundheitszustand. Personen ab einschließlich ECOG-PS 2 waren von der Studie ausgeschlossen und 42 % hatten einen ECOG-PS von 0. Die Tumorlast basierend auf CD138+-Plasmazellen aus Knochenmarkbiopsie war bei fast der Hälfte der Testpersonen niedrig und mehr als die Hälfte war nicht in einer hohen zytogenetischen Risikogruppe. Die Krankheitsdauer vor Infusion mit Ide-Cel betrug im Median 6 Jahre. Durch den Umstand dieser sehr selektierten, jungen Patientenpopulation ist die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität unklar.“

Stellungnahme zu (4):

Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren für Männer und bei 74 Jahren für Frauen (RKI 2019). In den Studien KarMMa und CRB-401 (Leukapherese Analyse-Set, ITT) lag das mediane Alter der Patienten bei 61 Jahren, womit diese im Median etwas jünger waren als es für die klinische Versorgungsrealität anzunehmen ist. Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die medizinische Versorgungsrealität ist dennoch gegeben: Wenngleich die Patienten der beiden Ide-Cel Studien für die Patientenpopulation des refraktären und rezidierten Multiplen Myeloms etwas jünger waren, so handelte es sich bei beiden Studienpopulationen zugleich um stark vorbehandelte Patienten mit einem teils aggressiven Verlauf der Erkrankung und einer grundsätzlich schlechten Prognose. Dies zeigt sich u. a. in den folgenden Merkmalen, die die Patienten der Ide-Cel Studien zu Baseline aufwiesen: Mehr als die Hälfte der Patienten in der ITT-Population hatte zudem einen ECOG PS von 1 (KarMMa: 55,9 %, CRB-401: 73,8 %). Etwa die Hälfte der Patienten hatte eine hohe Tumorlast (KarMMa: 49,3 %, CRB-401: 38,1 %) und die Mehrheit wies Knochenläsionen auf (KarMMa: 86,0 %, CRB-401: 61,9 %). 33,1 % (KarMMa) bzw. 28,6 % (CRB-401) der Patienten gehörten zur zytogenetischen Hochrisikogruppe und bei 38,2 % (KarMMa) bzw. 42,9 % (CRB-401) lag ein extramedulläres Plasmozytom vor. Im Median sind bei den Patienten 5,9 (KarMMa) bzw. 5,4 Jahre (CRB-401) seit der Diagnose vergangen; 42,6 % (KarMMa) bzw. 57,1 % (CRB-401) der Patienten haben seit der Diagnose mehr als

eine Myelom-Therapie pro Jahr erhalten. Die für die vierte oder späteren Therapielinie(n) sowie aggressiven Krankheitscharakteristika repräsentativen Merkmale der Patientenpopulationen der Studien KarMMa und CRB-401 sind unter [Anmerkung \(1.1\)](#) im Detail ausgeführt.

Im Anhang 4-G des Nutzenbewertungsdossiers sind für die Studien KarMMa und CRB-401 Ergebnisse zum OS, Ansprechen, PFS und Verträglichkeit für die Subgruppe Alter dargestellt. Die Subgruppenanalysen nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) bestätigen die Ergebnisse der Gesamtpopulation und zeigen keine neuen bzw. keine von den Hauptanalysen abweichenden Ergebnisse. Auch in der Patientengruppe der älteren Patienten (≥ 65 Jahre) zeigten sich Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit, die mit der Gesamtpopulation der Studie KarMMa vergleichbar sind.

- Patienten unter 65 Jahren erreichten beispielsweise ein medianes OS von mindestens 20 Monaten (Median 20,53; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [15,13; 32,00]. Patienten in der Altersgruppe von Jahren oder älter wiesen sogar ein medianes OS von 29,54 Monaten auf (95 %-KI [21,36; NE]). In der Studie CRB-401 zeigten die jüngeren Patienten (< 65 Jahre) das gleiche mediane OS wie die Gesamtpopulation der Studie (Median 35,3; 95 %-KI: 24,3; NE]. Für die älteren Patienten mit mindestens 65 Jahren war der Median zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht.
- Patienten mit einem extramedullärem Plasmozytom, als Merkmal einer Hochrisikoerkrankung, erreichten ein medianes OS von 21,22 Monaten (95 %-KI [14,69; 29,54]) in der Studie KarMMa und von 37,7 Monaten (95 %-KI [17,0; NE]) in der Studie CRB-401.

Vorgeschlagene Änderung zu (4):

Bitte um Kenntnisnahme und Berücksichtigung, dass es sich bei den Patientenkohorten der Ide-Cel Studien um tendenziell etwas jüngere Patienten handelt, die jedoch durch deutliche Merkmale einer aggressiven Erkrankung gekennzeichnet sind, daher per se keiner besseren Prognose unterliegen und es sich damit nicht um selektierte Patienten hinsichtlich einer guten Prognose handelt. Die Ergebnisse der Studien sind somit auf die Versorgungsrealität übertragbar.

Die in die Studie KarMMa eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind zwar stark vorbehandelt, hatten ein breites Spektrum an verfügbaren Therapien sowie eine Vielzahl an Vortherapien erhalten und weisen entsprechend einen hohen Anteil an doppel- und dreifach-refraktären Personen auf. Jedoch wurden in die KarMMa-Studie durch die vorgegebenen

		<p>Ein- und Ausschlusskriterien verhältnismäßig junge Personen (Median = 61 Jahre) in einem guten Gesundheitszustand eingeschlossen. Auch aus den vorliegenden Patientencharakteristika der Studie KarMMA zu den Merkmalen Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms, zytogenetisches Risiko und der Tumorlast lässt sich eine stark ungünstige Prognose der eingeschlossenen Personen nicht mit ausreichender Sicherheit erschließen.</p>
<p>Stellungnahme zu spezifischem Aspekt 5: Relevanz des Ansprechens im Anwendungsgebiet</p>		
<p>S. 37 (Z. 25)</p> <p>S. 39 (Z. 11 ff.)</p> <p>S. 42 (Z. 17)</p>	<p>Anmerkung (5): Der G-BA schließt die Endpunkte ORR, PFS und MRD-Negativität in seiner Bewertung nicht als patientenrelevante Endpunkte ein.</p> <p>S. 37: <i>„Der Endpunkt ‚Ansprechen‘ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.“</i></p> <p>S. 39: <i>„Der Endpunkt ‚Progressionsfreies Überleben‘ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht beurteilt“</i></p> <p>S. 42: <i>„Der Endpunkt [‚MRD-Negativität‘] wird nicht als patientenrelevant angesehen und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.“</i></p> <p><u>Stellungnahme zu (5):</u></p> <p>Bei der Bewertung der Wirksamkeit einer Therapie in einer fortgeschrittenen Therapiesituation, wie im Anwendungsgebiet von Ide-Cel, in der es auf eine effektive und schnelle Krankheitskontrolle und -verbesserung ankommt, stellen die Endpunkte PFS, ORR,</p>	

Zeit bis zum Ansprechen (TTR), DoR und auch der MRD-Negativitätsstatus enorm wichtige Parameter dar.

Trotz der bestehenden teilweise multiplen Refraktäritäten gegen konventionelle Myelom-Therapien und einer ungünstigen Prognose erzielt die Mehrheit der Patienten im Anwendungsgebiet bisher nicht erreichte ORR auf die Therapie mit Ide-Cel (KarMMa: 67,6 %; ORR CRB-401: 76,2 %). Das PFS (nach Bewertung des Independent Review Committee, IMWG Kriterien und den Zensierungsregeln der Europäischen Arzneimittelagentur) liegt nach einer Therapie mit Ide-Cel im Median bei 9,1 Monaten (KarMMa) bzw. 9,9 Monaten (CRB-401). Jagannath et al. (Jagannath et al. 2021) zeigen in der Publikation zur RWE Studie NDS-MM-003 im Vergleich zur Studie KarMMa, dass die ORR in der Studie KarMMa mit 76,4 % mehr als doppelt so hoch und statistisch signifikant besser (Relatives Risiko (RR) = 2,4; 95 %-KI [1,7–3.3]) war im Vergleich zur ORR konventioneller Therapieoptionen in der Studie NDS-MM-003 mit einer ORR von 32,2 %. Der Anteil der Patienten mit einem sehr guten partiellen Ansprechen oder besser lag bei 57,9 % und damit viermal höher als unter den konventionellen Therapieoptionen der Studie NDS-MM-003 (ORR = 13,7 %). Auch hier liegt ein statistisch signifikanter Effekt vor. Im Median lag das PFS der konventionellen Therapieoptionen bei 3,5 Monaten. Damit hebt sich Ide-Cel auch in Hinblick auf das PFS deutlich und statistisch signifikant von den konventionellen Vergleichstherapien ab (HR = 0,54; 95 %-KI [0,38–0,76]). Insgesamt erhielten die Patienten innerhalb der RWE Studie NDS-MM-003 94 verschiedene konventionelle Therapieoptionen, wobei die diese die häufigsten Anti-Myelom-Therapien, also u. a. Bortezomib, Carfilzomib, Daratumumab, Elotuzumab, Lenalidomid oder Pomalidomid, umfassten, oder die Patientennach chemotherapeutischen Behandlungsprotokollen behandelt wurden.

In einem Matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC) von Shah et al. (2020) zeigen sich für Ide-Cel (KarMMa) ein statistisch signifikant höheres ORR und PFS im Vergleich zu Patienten aus der retrospektiven Studie MAMMOTH, die nach einem Progress unter einer Anti-CD38-Antikörpertherapie eine nachfolgende konventionelle Vergleichstherapie

erhalten hatten (ORR: Odds Ratio (OR) = 5,11; 95 %-KI [2,92–8,94] und PFS: HR = 0,55; 95 %-KI [0,42–0,73]) (Shah et al. 2020). Auch im Vergleich zu weiteren neuartigen Therapieoptionen wie Belantamab-Mafodotin oder Selinexor, die ab der fünften Therapielinie zur Behandlung des refraktären und rezidierten Multiplen Myeloms zugelassen sind, zeigt Ide-Cel eine überzeugende ORR von 73 % versus 31 % für Belantamab-Mafodotin und 26 % für Selinexor. Auch das mediane PFS von Ide-Cel (8,8 Monate) liegt hier deutlich über dem medianen PFS von Belantamab-Mafodotin (3,7 Monate) und Selinexor (2,9 Monate). Diese Ergebnisse verdeutlichen den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Ide-Cel in Hinblick auf das Ansprechen und das PFS sowohl gegenüber Belantamab-Mafodotin (ORR: OR = 4,88; 95 %-KI [2,25–10,59] | PFS: HR = 0,46, 95 %-KI [0,28–0,75]) als auch gegenüber Selinexor (ORR: OR = 7,74; 95 %-KI [3,83–15,62] | PFS: HR = 0,45, 95 %-KI [0,27–0,77]) (Rodriguez-Otero et al. 2021).

Ein komplettes Ansprechen oder besser erreichten mit 30,1 % (KarMMa) bzw. 35,7 % (CRB-401) rund ein Drittel der ITT Population in beiden Ide-Cel Studien. Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 19,9 Monaten betrug die DoR in der Studie KarMMa 10,6 Monate bzw. fast zwei Jahre (21,5 Monate) bei Patienten mit einem kompletten Ansprechen. Patienten mit einem kompletten Ansprechen in der Studie CRB-401 sprachen im Median 14,8 Monate auf die Therapie an. Die Zeit bis zum Ansprechen (Time To Response; TTR) betrug bei Patienten, die mindestens ein partielles Ansprechen zeigten, in beiden zulassungsrelevanten Ide-Cel Studien im Median einen Monat. Die Mehrheit der Patienten (KarMMa: 83,7 %; CRB-401: 71,9 %) sprach bereits innerhalb der ersten vier Wochen auf die Therapie an.

Die Tiefe eines kompletten Ansprechens kann mithilfe der MRD bestimmt werden. Das Erreichen einer MRD-Negativität in Patienten mit komplettem Ansprechen verbessert die Prognose und korreliert mit einem verlängerten PFS und OS, auch bei Patienten mit rezidivierender und refraktärer Myelom-Erkrankung (Munshi et al. 2017; Dimopoulos et al. 2021). In der Studie KarMMa erreichte ein Viertel der Patienten mit kompletter oder

besserer Remission (25,0 %) eine MRD-Negativität (Sensitivität 10^{-5} kernhaltiger Zellen). In der Studie CRB-401 erreichten 21,1 % der Patienten mit kompletter oder besserer Remission eine MRD-Negativität gleicher Sensitivität.

Mit einer hohen ORR, einem schnellen, langen und tiefen Therapieansprechen sowie einer Verlängerung des PFS adressiert Ide-Cel essentielle Therapieziele im Anwendungsgebiet und hebt sich diesbezüglich deutlich sowohl von den konventionellen als auch neueren Therapieoptionen ab. Das unmittelbare Ziel der Behandlung des Multiplen Myeloms ist das Erreichen eines bestmöglichen Ansprechens mit rascher Symptomkontrolle und der Normalisierung Myelom-bedingter Komplikationen (DGHO 2018). Ein rasches Ansprechen und die damit einhergehende Reduktion der Tumorlast ist ein bedeutender Aspekt bei der Behandlung von Myelom Patienten und verbessert die Symptomatik der Patienten entsprechend. Studiendaten zeigen, dass sowohl das Ansprechen in Form einer tiefgehenden Remission als auch eine möglichst lange Verzögerung der Krankheitsprogression die Morbidität der Patienten senken und die Lebensqualität der Patienten bewahren oder verbessern kann (Harousseau et al. 2009; Cömert et al. 2013; Jordan et al. 2014; Lonial und Anderson 2014; Kyriakou et al. 2015). Eine Progression stellt für Patienten mit Multiplem Myelom – insbesondere für diejenigen mit stark fortgeschrittener, refraktärer Erkrankung und damit schlechter Prognose – ein negatives Ereignis mit direkt spürbaren Folgen dar. So bestätigen Patienten, dass die Verzögerung der Progression einen positiven psychologischen wie auch körperlich spürbaren Effekt (Symptomverbesserung) hat. Im gesamten Feld der Onkologie wird das PFS in klinischen Studien als wesentlicher Endpunkt verwendet und von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als relevant angesehen. Experten der IMWG sowie deutsche Therapiehandbücher bezeichnen das PFS als Endpunkt der Wahl zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Therapie bei fortgeschrittenem, refraktärem Multiplem Myelom. Bereits eine labordiagnostische Progression weist oftmals statistisch signifikante, negative Auswirkungen auf die Lebensqualität von Patienten mit Multiplem Myelom aus. In einer Metaanalyse von 153 Studien wurde gezeigt, dass beim Multiplem Myelom das PFS mit dem

	<p>OS korreliert. Ein Monat PFS-Verlängerung übersetzte sich demnach im Mittel in einen Gewinn von 2,5 Monaten OS. Eine Progression der Erkrankung zieht im Allgemeinen, insbesondere wenn die vorhergehende progressionsfreie Zeit kurz war, eine Therapieänderung nach sich. Ein Therapiewechsel geht mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für Patienten einher. Aus Hulin et al. (2017) geht hervor, dass jede weitere Krankheitsprogression für die Patienten mit einer stärkeren Verzweiflung, Hoffnungslosigkeit und Depression verbunden ist, insbesondere da sie realisieren, dass nach und nach alle möglichen Therapieregime ausgeschöpft sind, aber die Erkrankung nicht mehr ausreichend kontrolliert wird (Hulin et al. 2017).</p> <p>Ein Ansprechen auf die Therapie und eine Verzögerung der Zeit bis zur Progression sind, neben der Verlängerung des OS, wesentliche Ziele der Therapie des refraktären und rezidierten Multiplen Myeloms. Die positiven und konsistenten Ergebnisse von Ide-Cel zum Ansprechen und PFS stützen die Ergebnisse zum OS, ermöglichen es wichtige Ziele in der Behandlung zu erreichen und sind im Anwendungsgebiet von Ide-Cel somit als patientenrelevant anzusehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung zu (5):</u></p> <p>Die Endpunkte ORR, PFS und MRD-Negativität sind im Indikationsgebiet und der herausfordernden Therapiesituation des fortgeschrittenen, refraktären und rezidierten Multiples Myelom als relevant für die Patienten einzustufen. Vor diesem Hintergrund sollten diese Endpunkte im Nutzenbewertungsverfahren zu Ide-Cel berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Beurteilung des Progressionsfreien Überlebens (PFS) erfolgte anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien nach Kumar et al (2016), basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren. Für die Nutzenbewertung wird die Auswertung zur Zeit ab Leukapherese</p>
--	--	---

		<p>bis zur dokumentierten Progression oder Tod jeglicher Ursache herangezogen.</p> <p>Das mediane PFS der KarMMA-Studie lag bei 9,1 Monaten und der CRB-401-Studie bei 9,9 Monaten.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Die Erhebung des Endpunkts „Ansprechen“ (einschließlich Gesamtansprechrates, CR,</p>
--	--	--

		<p>sCR, VGPR und PR) erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels radiographischer und laborparametrischer Verfahren. Daher wird der Endpunkt als nicht patientenrelevant bewertet. Aus diesem Grund werden auch „Zeit bis zum Ansprechen“ und „Dauer des Ansprechens“ als nicht unmittelbar patientenrelevant eingestuft.</p> <p>Der Nachweis einer MRD-Negativität in der vorliegenden Operationalisierung basiert auf asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden. Eine Validierung als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität (Krankheitssymptome)) liegt nicht vor. Der Endpunkt MRD-Negativität wird daher nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesign ist eine vergleichende Bewertung der Daten zum PFS, ORR und zur MRD-Negativität nicht möglich.</p>
--	--	--

Stellungnahme zu spezifischem Aspekt 6: Berücksichtigung von Patienten mit Progression in Patientenberichteten Endpunkten		
<p>S. 98 (Z. 33)</p>	<p>Anmerkung (6): Der G-BA sieht Unsicherheiten hinsichtlich des Einschlusses von Patienten mit einer Progression im Rahmen der Auswertungen zu den Patientenberichteten Endpunkten</p> <p>S. 98: „Darüber hinaus ist unklar, ob die Erhebungen von Testpersonen nach einer Progression mit in die Auswertungen eingehen. Gemäß dem PRO-SAP waren Auswertungen lediglich bis Woche 24 oder Progression vorgesehen.“</p> <p><u>Stellungnahme zu (6):</u></p> <p>BMS bestätigt die Annahme des G-BAs, dass die entsprechende Erfassung bis Woche 24 oder Progression erfolgte.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung zu (6):</u></p> <p>Bitte um Kenntnisnahme.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
Stellungnahme zu spezifischem Aspekt 7: Relevanz der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Anwendungsgebiet		
<p>S. 100 (Z. 14 ff.)</p>	<p>Anmerkung (7): Der G-BA kann den Effekt von Ide-Cel auf die Lebensqualität auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilen.</p> <p>S. 100: „In allen Subskalen der Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 zeigen sich numerisch für mehr Personen Verbesserungen als Verschlechterungen im Vergleich zum Erhebungszeitpunkt vor Leukapherese. Aufgrund der einarmigen, offenen Studie und den genannten Einschränkungen hinsichtlich Rücklaufquoten und Auswertungspopulation sind die Ergebnisse jedoch stark limitiert. Eine Interpretation der Daten zu den patientenberichteten Endpunkten der Lebensqualität ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von Ide-Cel auf die Lebensqualität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.“</p>	

Stellungnahme zu (7):

Eine Verbesserung oder Erhalt der Lebensqualität stellt für die langjährig und kontinuierlich therapierten Patienten mit refraktärem und rezidivierten Multiplen Myelom ein wesentliches patientenrelevantes Therapieziel dar. Im Rahmen einer RW Beobachtungsstudie mit 490 Patienten aus insgesamt 40 Studienzentren in Deutschland konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität von Patienten mit Multiplen Myelom mit jeder Therapielinie abnimmt. Die größte Abnahme der Lebensqualität zeigte sich für Patienten in der vierten Therapielinie oder später, oder für solche, die Best Supportive Care erhielten (Engelhardt et al. 2020). Patientenzentrierte Versorgungsansätze rücken deshalb zunehmend in den Fokus (Maes und Delforge 2015). Neben wirksamen Therapien, die eine Verlängerung des Überlebens und der Minderung von Symptomen bewirken, ist für die Patienten in den späteren Therapielinien insbesondere ein Erhalt der Lebensqualität sowie eine mögliche therapiefreie Zeit von großer Relevanz. Neuartige Therapien wie CAR-T-Zelltherapien, bei denen sich an eine einmalige Infusion eine therapiefreie Zeit anschließt, spielen daher eine wichtige Rolle für die Verbesserung oder den Erhalt der Lebensqualität der Patienten.

Um den Einfluss der Ide-Cel Therapie auf die Lebensqualität der Patienten im Anwendungsgebiet zu erfassen, wurden im Rahmen der Studie KarMMa auf Basis der PRO Analysepopulation die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels der Funktionsskalen EORTC QLQ-C30 und -MY20 durch anerkannte und validierte Fragebögen erhoben.

Es zeigte sich anhand dieser Erhebungen, dass die Patienten der Studie KarMMa vor Beginn der Therapie im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung der Europäischen Union zu Baseline eine vergleichsweise niedrige Lebensqualität und eine hohe Belastung aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung und zahlreichen Vortherapien aufwiesen (Delforge et al. 2022).

Bereits innerhalb der ersten zwei Monate nach der Infusion mit Ide-Cel berichtete die überwiegende Mehrheit der Patienten der Studie KarMMa (siehe Nutzendossier, PRO Analysepopulation) eine klinisch relevante Verbesserung oder mindestens eine klinisch relevante Stabilisierung der Lebensqualität über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg.

- Bereits einen Monat nach der Infusion berichteten knapp 35 % der Patienten und nach zwei Monaten bereits 39 % und nach Monat 9 fast 57 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung ihres allgemeinen Gesundheitszustandes nach EORTC QLQ-C30 (im Vergleich zu Baseline). Fast zwei Jahre (21 Monate) nach der Infusion lag der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Stabilisierung oder Verbesserung des allgemeinen Gesundheitsstatus immer noch bei über 80 % (Verbesserung: 43,5 %; Stabilisierung: 38,5 %)
- Fast die Hälfte der Patienten (49,5 %) berichtete nach dem ersten Monat eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Zukunftsperspektive, erhoben mittels QLQ-MY20. Zwei Monate nach der Infusion lag dieser Anteil bei 56,3 %. Eine Stabilisierung zeigte sich für fast 29,2 %. Fünf Monate nach der Infusion berichteten 65 % der Patienten eine Verbesserung und weitere 26,7 % eine Stabilisierung ihrer Zukunftsperspektive. Die Patientenberichte in Monat 6 zeigen ein ähnliches Bild.

Die Rücklaufquoten der Fragebögen innerhalb der ersten beiden Monate lagen in der Studie KarMMa bei mindestens 70 % und lassen somit eine valide Beurteilung der Ergebnisse mit einem geringen Potential für Verzerrungen zu. Die Rücklaufquoten für die zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen Patienten (d. h. lebend und noch an der Studie teilnehmend) liegt hingegen für beide Fragebögen bis einschließlich Monat 6 nach der Infusion bei über 70 % und werden von BMS als adäquat erachtet, da sie die Rücklaufquoten für diejenigen Patienten darstellen, die tatsächlich auch die Möglichkeit hatten die Fragebögen auszufüllen. Diese werden im Anhang in Tabelle 6 dargestellt.

	<p>Mit jeder Therapielinie nimmt die gesundheitsbezogene Lebensqualität für Patienten mit Multiplen Myelom deutlich und nachweisbar ab (Engelhardt et al. 2020). Daher ist es gerade für Patienten in späten Therapielinien im Anwendungsgebiet von Ide-Cel wichtig, die Lebensqualität zu erhalten oder sogar zu verbessern. Mit der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb der Studie KarMMa zeigt sich für die Mehrheit der Patienten bereits ab einem Monat nach Infusion eine klinisch relevante Verbesserung oder Stabilisierung was die Patientenrelevanz der Therapie widerspiegelt. Vor dem Hintergrund, dass alternative Therapieoptionen für dieses Anwendungsgebiet, kontinuierliche Therapien mit einer möglichen Akkumulation der therapieassoziierten Nebenwirkungen oder neuen Nebenwirkungen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Lebensqualität haben können, mit sich bringen, berichtet die Studie KarMMa weitestgehend von einer Stabilisierung oder sogar Verbesserung dieser. Damit wird wiederum deutlich, dass eine Verlängerung des Überlebens durch Ide-Cel in der Mehrheit der Fälle nicht zu Lasten der Lebensqualität erreicht wird.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung zu (7):</u></p> <p>Die Daten zur Lebensqualität sollten, unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und vor dem Hintergrund der positiven Resultate zum OS, in der Nutzenbewertung von Ide-Cel berücksichtigt werden.</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde ausschließlich in der KarMMa-Studie anhand der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC-QLQ-MY20 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zum Anteil der Personen mit einer Veränderung des Skalenwertes um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Screening vor.</p> <p>Die Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität</p>
--	---	---

		<p>basieren auf dem PRO-Analyseset. Die Einschränkung der Patientenpopulation auf Personen, die eine Ide-Cel-Infusion erhalten haben, wird kritisch gesehen, da die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Herstellung des Produktes und die lymphozytendepletierende Chemotherapie inhärente Bestandteile der Behandlung mit Ide-Cel darstellen. Der Einfluss aller Bestandteile der Therapie mit Ide-Cel auf die Behandlung der Patientinnen und Patienten kann nur durch Betrachtung aller Personen ab Leukapherese beurteilt werden. Darüber hinaus ist auch der Ausschluss von Personen, die nach Baseline keine weitere Erhebung aufwiesen, nicht nachvollziehbar. Das PRO-Analyseset unterscheidet sich um vierzehn Personen (~10 %) von der bewertungsrelevanten Patientenpopulation, für die die Leukapherese durchgeführt wurde (N=136).</p> <p>Auch die Rücklaufquoten werden vom pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich anhand der Ide-Cel behandelten Patientenpopulation berechnet. Eine Beurteilung der</p>
--	--	--

		<p>Rücklaufquoten bezogen auf alle Personen, die eine Leukapherese erhalten haben und noch am Leben sind, ist nicht möglich. Zudem liegen keine Auswertungen für die relevante Patientenpopulation, die eine Leukapherese erhalten hat, vor. Somit sind die Patientinnen und Patienten, bei denen nach Leukapherese und vor Infusion von Ide-Cel eine Krankheitsprogression auftrat oder die die Studie vor Ide-Cel-Infusion abgebrochen haben, in den vorgelegten Auswertungen nicht berücksichtigt. Daher werden die Auswertungen zu den Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC-QLQ-MY20 für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht verwertbar angesehen. Davon unbenommen ist aufgrund des einarmigen Studiendesign eine vergleichende Bewertung der Daten zum EORTC QLQ-C30 und -MY20 nicht möglich.</p>
<p>Stellungnahme zu spezifischem Aspekt 8: Sicherheitsprofil</p>		

<p>S. 102 (letzter Absatz)</p>	<p>Anmerkung (8.1): Der G-BA kann die Sicherheit von Ide-Cel auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilen.</p> <p><i>S. 102: „Vor dem Hintergrund eines fehlenden validen Vergleichs und einer selektiven Erhebung in den [Ide-Cel Studien] nach Monat 6 ist eine abschließende Bewertung der Sicherheit nicht möglich.“</i></p> <p><u>Stellungnahme zu (8.1):</u></p> <p>Insgesamt zeigte sich für Ide-Cel ein für eine CAR-T-Zelltherapie verträgliches, erwartbares und gut handhabbares Verträglichkeitsprofil, das die bekannten CAR-T-Zelltherapien-assoziierten Nebenwirkungen wie das Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS), die Neurotoxizität (NT) und Zytopenien umfasst. Neue, für eine CAR-T-Zelltherapie untypische Sicherheitssignale, traten im Rahmen der Studien KarMMa und CRB-401 nicht auf.</p> <p>Die Mehrzahl der in den Ide-Cel Studien beobachteten Nebenwirkungen kann gut behandelt werden und tritt nicht dauerhaft auf. In beiden Studien wird für alle Patienten der Ide-Cel behandelten Population, im Zeitraum von der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy, LDC) bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase, mindestens ein UE berichtet. Der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) liegt in der Studie KarMMa bei 69,4 % und in der Studie CRB-401 bei 76,3 %. Bei den schweren UE mit CTCAE Grad ≥ 3 handelt es sich mehrheitlich um Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (KarMMa: 97,6 % bzw. CRB-401: 94,7 %), und dabei insbesondere um Neutropenie, Anämie oder Thrombozytopenie. Diese unerwünschten hämatologischen Ereignisse stellen, in der Indikation des Multiplen Myeloms, bekannte und im Versorgungsalltag behandelbare Nebenwirkungen dar.</p> <p>Unabhängig vom Schweregrad sind als häufigste unerwünschte Ereignisse Neutropenien (KarMMa: 93,5 % bzw. CRB-401: 92,1 %), das Zytokin-Freisetzungssyndrom (KarMMa: 84,7 % bzw. CRB-401: 92,1 %), Anämien (KarMMa: 71,8 % bzw. CRB-401: 81,6 %) und Thrombozytopenien (KarMMa: 65,3 % bzw. CRB-401: 76,3 %) zu beobachten. Eine Ausnahme stellt das für CAR-T-Zelltherapie spezifische Zytokin-Freisetzungssyndroms dar, das mehrheitlich mit CTCAE Grad 1 und 2, als nicht schwer klassifiziert wurde (KarMMa: 5,6 % mit CTCAE Grad ≥ 3 bzw. CRB-401: 7,9 % mit CTCAE Grad ≥ 3).</p>	
------------------------------------	---	--

<p>Hervorzuheben ist, dass die für CAR-T-Zelltherapien bekannten Nebenwirkungen, die als im klinischen Versorgungsalltag behandelbar und handhabbar bekannt sind, überwiegend in einem begrenzten Zeitraum nach der Infusion mit Ide-Cel auftreten und reversibel sind. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom und Neurotoxizitäten treten mehrheitlich in einem begrenzten Zeitraum nach der Infusion mit Ide-Cel und temporär auf. Für Patienten der Studie KarMMa, die Ide-Cel in den zulassungsrelevanten Dosisstufen 300×10^6 und 450×10^6 CAR-positive T-Zellen erhalten, trat das Zytokin-Freisetzungssyndrom beispielsweise im Median bereits 2 Tage bzw. 1 Tag nach der Infusion auf und dauert im Median 4 bzw. 7 Tage an (Celgene 2021). Neurologische Toxizität (fokussiert) trat im Median bereits 4,5 (Dosisstufe 300×10^6) bzw. 2 Tage (Dosisstufe 450×10^6) nach der Behandlung mit Ide-Cel auf und dauert im Median 4 bzw. 3 Tage an. Es traten keine späten Neurotoxizitäten auf (Celgene 2021).</p> <p>Im Nutzendossier sind weiterhin die Verträglichkeitsprofile von Ide-Cel mit mehreren konventionellen Therapieoptionen deskriptiv gegenübergestellt. Das Toxizitätsprofil der Einmalinfusion mit Ide-Cel ist im Vergleich zu den konventionellen Dauertherapien als vergleichsweise moderat zu bewerten. Der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) lag im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen mittleren Bereich.</p> <p>In Anbetracht der schnellen, tiefen und langhaltenden Wirksamkeit von Ide-Cel ist das Verträglichkeitsprofil von Ide-Cel insgesamt akzeptabel gut handhabbar.</p> <p>Mit Protokoll-Amendment 5.0 der Studie CRB-401 wurde eine Mindestnachbeobachtung von 6 Monaten nach Infusion bestimmt. Gerade für Personen mit früher Progression, die nicht in die Langzeit-Nachbeobachtungsstudien übergegangen sind, erscheint die Nachbeobachtung der unerwünschten Ereignisse dem G-BA teilweise nicht ausreichend. Informationen zu dem Anteil der betroffenen Patienten sind unter Anmerkung (2.3) zu finden. Für die Mehrheit der Patienten erfolgte eine langfristige Nachbeobachtung, sodass von validen und aussagekräftigen Ergebnissen zum Verträglichkeitsprofil ausgegangen werden kann.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung zu (8.1):</u></p> <p>Bitte um Anerkennung der für Ide-Cel präsentierten Verträglichkeitsdaten. Vor dem Hintergrund der hohen Wirksamkeit und dem therapeutischen Mehrwert der CAR-T-</p>	<p>Die Erhebung der Endpunkte zu Nebenwirkungen unterscheidet sich je</p>
--	---

	<p>Zelltherapie Ide-Cel für die Patienten im Anwendungsgebiet, kann das Verträglichkeitsprofil von Ide-Cel als akzeptable bewertet werden und sollte somit in der Nutzenbewertung von Ide-Cel berücksichtigt werden.</p>	<p>nach Studienphase der Studien KarMMA und CRB-401.</p> <p>In der Studie KarMMA wurden bis zur LDC nur jegliche interventionsbezogene unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende UE (SUE) erhoben. Ab LDC bis Monat 6 nach Infusion mit Ide-Cel erfolgte eine vollständige Erfassung der Nebenwirkungen. Ab Monat 6 bis Monat 24 wurden UE mit CTCAE-Grad ≥ 3, SUE und UE von besonderem Interesse (UESI) erfasst und ab Monat 24 nur noch die genannten UE-Kategorien, wobei die UE zusätzlich einen Bezug zur Studienmedikation haben mussten.</p> <p>In der Studie CRB-401 wurden alle UE bis Monat 24 nach Infusion mit Ide-Cel vollständig erhoben, allerdings zu Beginn nur bis zum Zeitpunkt der Progression oder des Studienabbruchs. Mit Amendment 5.0 wurde festgelegt, dass alle Personen im Fall einer Krankheitsprogression für mindestens 6 Monate ab Ide-Cel-Infusion für UE nachbeobachtet werden sollten. Nach Monat 24 wurden UE mit CTCAE-Grad ≥ 3, SUE und UESI dokumentiert.</p>
--	--	---

		<p>Darüber hinaus sollten alle UE mit Bezug zur Studienmedikation in den Langzeitnachbeobachtungsstudien LTF-305 und GC-LTFU-001 erhoben werden. Die Daten der Langzeitnachbeobachtungsstudien wurden im Dossier gemäß Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers berücksichtigt.</p> <p>SUE traten vornehmlich in der Therapiephase zwischen Ide-Cel-Infusion und Ende der Nachbeobachtung bei etwa 70 % bzw. 76 % der Personen auf. Schwere UE waren in der Studienphase zwischen Leukapherese und LDC bei etwa 30 % bzw. 35 % der Personen, in der Phase zwischen LDC und Ide-Cel-Infusion bei etwa 54 % bzw. 65 % der Personen und in der Phase zwischen Ide-Cel-Infusion bis Ende der Nachbeobachtung bei > 97 % der Personen vorhanden.</p> <p>Bezüglich der UESI trat ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) bei 84 % bzw. 92 % der Patientinnen und Patienten in der Phase ab Ide-Cel Infusion auf. Bei > 75 % der Personen wurde das CRS mit Grad 1 oder 2 kategorisiert. Neurologische Toxizität</p>
--	--	---

		<p>(breit) trat vornehmlich in der Therapiephase nach Ide-Cel-Infusion bei etwa 70 % bzw. 86 % der Patientinnen und Patienten auf. Bezogen auf die fokussierte Neurotoxizität, die bei etwa 41 % bzw. 52 % der Personen nach Ide-Cel-Infusion vorhanden war, wurden die Ereignisse überwiegend mit Grad 1 und 2 klassifiziert.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesign ist eine vergleichende Bewertung der Daten zu Nebenwirkungen nicht möglich.</p>
<p>S. 100 (Z. 37 ff.)</p>	<p>Anmerkung (8.2): Der G-BA merkt an, dass unklar sei, inwiefern die Langzeit-Nachbeobachtungs-Daten der Studie GC-LTFU-001 in die Auswertungen zur Sicherheit im Nutzendossier integriert waren und bittet um Klarstellung dessen.</p> <p><i>S. 100:,, Den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass diese Daten in die Studienberichte der Studien KarMMa und CRB-401 integriert wurden. Anhand eines vorgenommenen Datenabgleichs ist anzunehmen, dass die Langzeit-Follow-up-Daten auch in den Auswertungen der zulassungskonformen Population für das Nutzendossier enthalten sind. Eine Klarstellung seitens des pU ist dennoch wünschenswert.“</i></p> <p><u>Stellungnahme zu (8.2):</u></p> <p>BMS bestätigt die Annahme des G-BAs, dass im Rahmen der Langzeit-Follow-up Daten berichtete UE mit Bezug zur Studienmedikation auch in den Auswertungen der zulassungskonformen Population für das Nutzendossier enthalten sind.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung zu (8.2):</u></p> <p>Bitte um Kenntnisnahme.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Idecabtagen</p>

		vicleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
Stellungnahme zu spezifischem Aspekt 9: GKV-Zielpopulation		
S. 10 (Z. 28 ff.)	<p>Anmerkung (9): Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erkennt das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers bei der Ermittlung der Größe der Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) als rechnerisch nachvollziehbar an, sieht jedoch Unsicherheiten bezüglich der ermittelten GKV-Zielpopulation. Eine eigene Herleitung des IQWiG ergibt einer Anzahl von ca. 1.200 bis 1.300 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.</p> <p>S. 10: „<i>Unter Berücksichtigung des hier verwendeten GKV-Anteils ergeben sich ca. 1200 bis 1300 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.</i>“ <u>Stellungnahme zu (9):</u></p> <p>BMS nimmt die Herleitung der GKV-Zielpopulation durch das IQWiG zur Kenntnis und stimmt der Spanne von 1.200 bis 1.300 Patienten zu.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung zu (9):</u> Keine.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2022. *Fachinformation ABECMA® 260-500 x 10⁶ Zellen Infusionsdispersion: Stand Januar 2022*. Verfügbar unter: <https://fi.b-ms.de/abecma>, abgerufen am: 21.04.2022.
2. Celgene Corporation (Celgene) 2018. *Protocol CRB-401 Amendment 5.0: A Phase 1 Study of bb2121 in BCMA-Expressing Multiple Myeloma Date Final: 09 May 2018*. [Data on file].
3. Celgene Corporation (Celgene) 2019. *Protocol BB2121-MM-001 Amendment 4: A phase 2, multicenter study to determine the efficacy and safety of BB2121 in subjects with relapsed and refractory multiple myeloma*,
4. Celgene Corporation (Celgene) 2020. *Idecabtagene Vicleucel. Clinical Study Report CRB-401 (A PHASE 1 STUDY OF BB2121 IN BCMA-EXPRESSING MULTIPLE MYELOMA)*. [Data on file].
5. Celgene Corporation (Celgene) 2021. *Idecabtagene Vicleucel (Ide-Cel, B2121). Clinical Study Report BB2121-MM-001. A PHASE 2, MULTICENTER STUDY TO DETERMINE THE EFFICACY AND SAFETY OF BB2121 IN SUBJECTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA*. Data cutoff: 21 Dec 2020. [Data on file].
6. Celgene GmbH (Celgene) 2019. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pomalidomid (IMNOVID®): Modul 4A. Stand 06.06.2019*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3116/2019-06-06_Modul4A_Pomalidomid.pdf, abgerufen am: 22.04.2022.
7. Cömert M., Güneş A. E., Sahin F. und Saydam, Güray 2013. *Quality of life and supportive care in multiple myeloma*. Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology 30 (3), S. 234–246.
8. Delforge M., Shah N., Miguel J. S. F., Braverman J., Dhanda D. S., Shi L., Guo S., Yu P., Liao W., Campbell T. B. und Munshi, Nikhil C. 2022. *Health-related quality of life with idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma*. Blood advances 6 (4), S. 1309–1318.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2018. *Multiples Myelom: Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 22.04.2021.
10. Dhanasiri S., Hollier-Hann G., Stothard C., Dhanda D. S., Davies F. E. und Rodriguez-Otero, Paula 2021. *Treatment Patterns and Outcomes in Triple-Class Exposed Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Findings From the Multinational ITEMISE Study*. Clinical therapeutics 2021 (November 2021), S. 1-17.
11. Dimopoulos M. A., Moreau P., Terpos E., Mateos M.-V., Zweegman S., Cook G., Delforge M., Hájek R., Schjesvold F., Cavo M., Goldschmidt H., Facon T., Einsele H., Boccadoro M., San-Miguel J., Sonneveld P. und Mey, Ulrich 2021. *Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up*. HemaSphere 5 (2), S. e528.
12. Engelhardt M., Ihorst G., Singh M., Rieth A., Saba G., Pellan M. und Lebioda, Andrea 2020. *Real-World Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Myeloma From Germany*. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 21 (2), S. e160-e175.
13. Gandhi U. H., Cornell R. F., Lakshman A., Gahvari Z. J., McGehee E., Jagosky M. H., Gupta R., Varnado W., Fiala M. A., Chhabra S., Malek E., Mansour J., Paul B., Barnstead A.,

- Kodali S., Neppalli A., Liedtke M., Narayana S., Godby K. N., Kang Y., Kansagra A., Umyarova E., Scott E. C., Hari P., Vij R., Usmani S. Z., Callander N. S., Kumar S. K. und Costa, Luciano J. 2019. *Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy*. *Leukemia* 33 (9), S. 2266–2275.
14. Harousseau J.-L., Attal M. und Avet-Loiseau, Herve 2009. *The role of complete response in multiple myeloma*. *Blood* 114 (15), S. 3139–3146.
15. Hulin C., Hansen T., Heron L., Pughe R., Streetly M., Plate A. und Perkins, Sue 2017. *Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective*. *Leukemia research* 2017 (59), S. 75–84.
16. Jagannath S., Lin Y., Goldschmidt H., Reece D., Nooka A., Senin A., Rodriguez-Otero P., Powles R., Matsue K., Shah N., Anderson L. D., Streetly M., Wilson K., van Le H., Swern A. S., Agarwal A. und Siegel, David S. 2021. *KarMMa-RW: comparison of idecabtagene vicleucel with real-world outcomes in relapsed and refractory multiple myeloma*. *Blood cancer journal* 11 (6), S. 116.
17. Jordan K., Proskorovsky I., Lewis P., Ishak J., Payne K., Lordan N., Kyriakou C., Williams C. D., Peters S. und Davies, Faith E. 2014. *Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study*. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 22 (2), S. 417–426.
18. Kyriakou C., Murphy P., Petrucci M. T., Bacon P., Lewis P., Gilet H., Arnould B., Vande Broek I. und Leleu, Xavier 2015. *Health-Related Quality of Life in Lenalidomide and Bortezomib Treated Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*. *Blood* 126 (23), S. 2085.
19. Lonial S. und Anderson, K. C. 2014. *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma*. *Leukemia* 28 (2), S. 258–268.
20. Maes H. und Delforge, Michel 2015. *Optimizing quality of life in multiple myeloma patients: current options, challenges and recommendations*. *Expert review of hematology* 8 (3), S. 355–366.
21. Mateos M.-V., Weisel K., Stefano V. de, Goldschmidt H., Delforge M., Mohty M., Cavo M., Vij R., Lindsey-Hill J., Dytfeld D., Angelucci E., Perrot A., Benjamin R., Niels W. C. J. van de Donk, Ocio E. M., Scheid C., Gay F., Roeloffzen W., Rodriguez-Otero P., Broijl A., Potamianou A., Sakabedoyan C., Semerjian M., Keim S., Strulev V., Schechter J. M., Vogel M., Wapenaar R., Nesheiwat T., San-Miguel J., Sonneveld P., Einsele H. und Moreau, Philippe 2022. *LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma*. *Leukemia* 2022 (Open Access), S. 1.
22. Moreau P., Weisel K., Stefano V. de, Goldschmidt H., Delforge M., Mohty M., Cavo M., Vij R., Lindsey-Hill J., Dytfeld D., Angelucci E., Perrot A., Benjamin R., Niels W.C.J. Van de Donk, Ocio E., Scheid C., Gay F., Roeloffzen W., Rodriguez-Otero P., Broijl A., Potamianou A., Sakabedoyan C., Semerjian M., Keim S., Strulev V., Schechter J. M., Vogel M., Wapenaar R., Nesheiwat T., San-Miguel J., Sonneveld P., Einsele H. und Mateos, Maria-Victoria 2021. *LocoMMotion: A Prospective, Non-Interventional, Multinational Study of Real-Life Current Standards of Care in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Who Received ≥ 3 Prior Lines of Therapy*. *Blood* 138 (Supplement 1), S. 3057.

23. Munshi N. C., Avet-Loiseau H., Rawstron A. C., Owen R. G., Child J. A., Thakurta A., Sherrington P., Samur M. K., Georgieva A., Anderson K. C. und Gregory, Walter M. 2017. *Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis*. JAMA oncology 3 (1), S. 28–35.
24. Robert Koch-Institut (RKI) 2019. *Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe*. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 22.04.2022.
25. Rodriguez-Otero P., Mojebi A., Ayers D. et al. 2021. *Matching-adjusted indirect comparisons of efficacy outcomes in patients with relapsed and refractory multiple myeloma for idecabtagene vicleucel (KarMMA) versus selinexor plus dexamethasone (STORM Part 2) and belantamab mafodotin (DREAMM-2): updated analysis with longer follow-up: Presented at ASH Annual Meeting: Presentation Number 1978*. 63rd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting December 11–14.
26. Shah N., Ayers D., Davies F. E., Cope S., Mojebi A., Parikh K., Dhanda D., Hari P., Patel P., Huang L., Hege K. und Dhanasiri, Sujith 2020. *A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Efficacy Outcomes for Idecabtagene Vicleucel (ide-cel, bb2121), a Bcma-Directed CAR T Cell Therapy Versus Conventional Care in Triple-Class-Exposed Relapsed and Refractory Multiple Myeloma*. Blood 136 (Supplement 1), S. 6–7.

Anhang

Abbildung 1: Kaplan Meier Kurven zum Gesamtüberleben (OS) für die Ide-Cel behandelte Population und die wiederbehandelte Population der Studie KarMMa (Datenschnitt 7. April 2020)

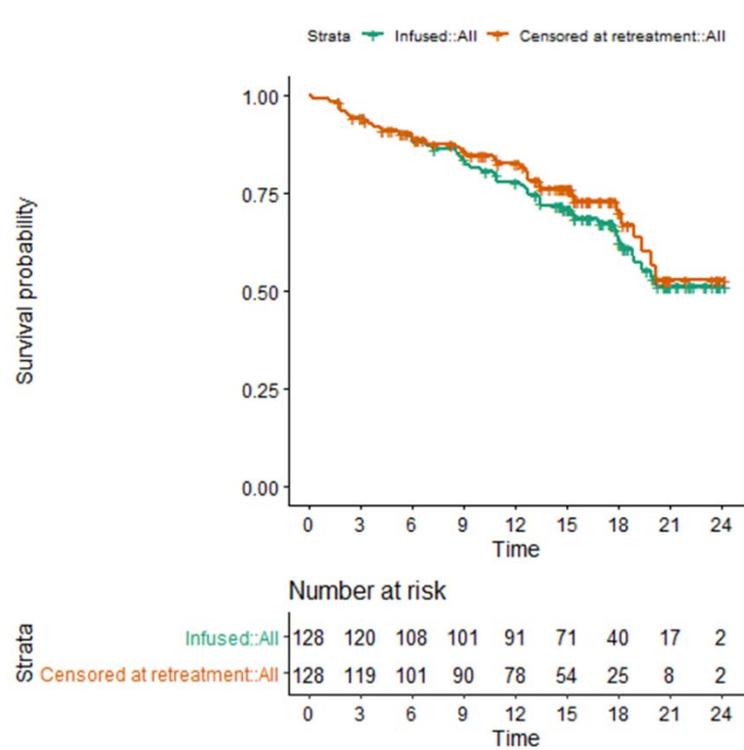


Tabelle 5: Studienzentren der Studie PREAMBLE

PREAMBLE Studienzentren
Studienzentren USA
Alabama Oncology - Oncology
Baptist Cancer Center
Cancer Care Centers Of South Texas
Cancer Care Northwest, PS
Cancer Specialists of North Florida
Carle Cancer Center
Charleston Hematology Oncology
Compassionate Cancer Care Medical Group, Inc.
Dallas Presbyterian Hospital - Texas Oncology PA
East Valley Hematology And Oncology Medical Group
Gabrail Cancer Center Research
Gaston Hematology & Oncology Associates
Indiana Blood and Bone Marrow Transplantation
jenc accru allianc site
KentuckyOne Health and Oncology Associates
MedStar Washington Hospital Center
Mercy Medical Center
Mercy Medical Research Institute
MetroHealth Medical Center - MetroHealth's Cancer Care Cente
Michael And Dianne Bienes Cancer Center
Minnesota Oncology Hematology, PA
Montana Cancer Institute Foundation
Northwest Alabama Cancer Center PC
Norton Cancer Institute
Oncology Hematology West, P.C.
Pacific Cancer Medical Center, Inc
Pearlman Cancer Center - South Georgia Medical Center
Pottstown Hospital Tower Health - Oncology
Research Medical Center
Saint Joseph London/KentuckyOne Health - Hematology/Oncology
SIU Simmons Cancer Institute
Southeast Nebraska Cancer Center
St Joseph Heritage Healthcare

St. Joseph Health Cancer Center
ST. VINCENT ANDERSON REGIONAL HOSPITAL
Stony Brook University Hospital
Summit Cancer Care
Texas Oncology – Amarillo
Texas Oncology – Sherman
Texas Oncology-Garland
The Oncology Institute of Hope and Innovation
University of Mississippi Medical Center
University of Tennessee Medical Center - Cancer Institute
UT Southwestern Medical Center - Dermatology
VA Puget Sound Health Care System
Washington University School of Medicine Neuromuscular Division Department of neurology - Research
Waverly Hematology Oncology
Willis-Knighton - Cancer Center
Yakima Valley Memorial Hospital
Studienzentren Kanada
Humber River Hospital
Princess Margaret Hospital - Oncology/Hematology
Studienzentren Deutschland
Ev. Krankenhaus Bielefeld
Fachärztliche Gemeinschaftspraxis mit Schwerpunkt Hematologie
Gemeinschaftspraxis für Innere Medizin, Hematologie, Onkologie
Gesellschaft zur Förderung von Wissenschaft
Klinikum am Steinenberg - Haematologie und Internistische Onkologie
Klinikum der Universität München - Campus Großhadern
Klinikum Frankfurt An Der Oder
Klinikum Ludwigsburg
Klinikum Südstadt Rostock
Ludwig-Maximilians-Universität München - Klinikum Traunstein
Onkologische Kooperation Harz - Goslar
Onkologische Praxis Oldenburg
Onkologisches Versorgungszentrum Friedrichshain
Praxis Kröning
Praxis Reiser

Praxis Schardt/Azeh
St. Marien-Hospital Hamm
Stadt. Krankenhaus Kiel
Stauferklinikum Schwäbisch Gmund - Zentrum Für Innere Medizin
Studienzentrum Hematologie/Onkologie/Diabetologie
Universitätsklinikum Heidelberg
Universitätsmedizin Rostock
Studienzentren Frankreich
Centre Hospitalier - Hopital de jour d'Hematologie
Centre Hospitalier de Cannes - Oncology department
Centre Hospitalier William Morey - Hematologie
CHRU Hopital de Pontchaillou - Hematologie clinique
CHRU Hopital Sud - Service de medecine interne
CHU De Nantes - Hematologie Clinique
CHU Dupuytren - Hematologie/Therapie Cellulaire
Hopital Saint Faron - CH de Meaux - Service d'Hematologie
Hospitalier Departement - Vendee - Medecine Interne
Studienzentren Italien
A.O.U. Citta' della Salute e della Scienza di Torino
AO S.Andrea, Universita' degli Studi di Roma La Sapienza - Em
AOU Ospedali Riuniti Umberto I G.M. Lancisi G. Salesi
AOU Policlinico G.Martino - Messina
AOU S.Martino, IRCCS, IST-Istituto Nazionale Ricerca Sul Can
Azienda Ospedaliera Santa Maria di Terni
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Servizio Sanitario Toscana
Azienda Unita Sanitaria Locale (AUSL) Pescara Presidio Ospe
Casa di Cura Villa Salus
Casa Sollievo della Sofferenza, IRCCS - Oncologia
Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione Sezione di Ematologia Un. degli Studi di Roma
Fondazione IRCSS Istituto Nazionale dei Tumori, SS Tarttame
Ospedale Oncologico Businco, ASL8 Cagliari
Ospedale S.Bortolo, AULSS n.6 Vicenza
Ospedale Vito Fazzi, ASL Lecce
PO S. Salvatore Muraglia, AORMN
Presidio Ospedaliero Cardinale Ascalesi ASL Napoli 1 Centro

Tabelle 6: Rücklaufquoten für die zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt in der Studie KarMMa befindlichen Patienten (d. h. lebend und noch in der Studie) der Ide-Cel behandelten Population – EORTC QLQ-C30, -MY20, EQ5D VAS (Datenschnitt 21.12.2020)

Zeitpunkt	EORTC QLQ-C30 Anzahl erhaltener Fragebögen n (%)	EORTC QLQ-MY20 Anzahl erhaltener Fragebögen n (%)	EQ-5D VAS Anzahl erhaltener Fragebögen n (%)
Screening (N=124)	119 (96,0)	119 (96,0)	119 (96,0)
Baseline (N=124)	122 (98,4)	121 (97,6)	122 (98,4)
Tag 1 (N=124)	110 (88,7)	110 (88,7)	111 (89,5)
Monat 1 (N=123)	107 (87,0)	107 (87,0)	108 (87,8)
Monat 2 (N=118)	97 (82,2)	96 (81,4)	97 (82,2)
Monat 3 (N=113)	84 (74,3)	84 (74,3)	84 (74,3)
Monat 4 (N=107)	78 (72,9)	78 (72,9)	78 (72,9)
Monat 5 (N=103)	76 (73,8)	75 (72,8)	76 (73,8)
Monat 6 (N=99)	75 (75,8)	74 (74,7)	75 (75,8)
Monat 9 (N=89)	58 (65,2)	57 (64,0)	58 (65,2)

Monat 12 (N=76)	54 (71,1)	54 (71,1)	54 (71,1)
Monat 15 (N=61)	31 (50,8)	31 (50,8)	31 (50,8)
Monat 18 (N=53)	25 (47,2)	25 (47,2)	25 (47,2)
Monat 21 (N=45)	26 (57,8)	26 (57,8)	26 (57,8)
Monat 24 (N=36)	13 (36,1)	13 (36,1)	13 (36,1)
Monat 30 (N=8)	1 (12,5)	1 (12,5)	1 (12,5)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: lebende und sich noch in der Studie befindliche Patienten

5.2 Stellungnahme der DGHO, DSMM, GMMG

Datum	22. April 2022
Stellungnahme zu	Idecabtagen vicleucel (Abecma®)
Stellungnahme von	DGHO, DSMM, GMMG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel (Abecma®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Multiplen Myelom. Es ist zugelassen für Patient*innen, die mindestens 3 Vortherapien erhalten haben, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde der Bericht vom G-BA erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Idecabtagen vicleucel handelt es sich um ein Anti-BCMA-CAR-T-Zell-Produkt. • Aufgrund des Orphan-Drug-Status wird vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. Standard ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der Vortherapien, des Allgemeinzustandes und relevanter Komorbiditäten. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische Phase-II-Studie KarMMA. Die Patient*innen hatten im Median 6 Vortherapien erhalten. 						G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	beträchtlich	Anhaltspunkt	-	-
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	-	beträchtlich	Anhaltspunkt	-	-																		

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Idecabtagen vicleucel führte zu einer Ansprechrage von 67,6%, einer progressionsfreien Überlebenszeit von 9,1 Monaten und zu einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 23,3 Monaten bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 19,9 Monaten. • Im intraindividuellen Vergleich verbesserten sich vor allem Fatigue, Schmerzen und körperliche Funktionen, welche als Therapieansprechen bewerten sind. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen lag bei 99%. Im Vordergrund standen hämatologische Nebenwirkungen aufgrund der vorbereitenden, Lymphozyten-depletierenden Therapie und des Cytokine-Release-Syndroms mit Knochenmark-Depression. Ein schweres Cytokine-Release-Syndrom trat bei 18% der Patient*innen auf, eine Neurotoxizität \geq Grad 3 bei 3%. <p>Das CAR-T-Zellprodukt Idecabtagen vicleucel ist eine hoch wirksame Therapie bei Patient*innen mit Multiplem Myelom, die auf Proteasom-Inhibitoren, Immunmodulatoren und Anti-CD38-Antikörper refraktär sind. Ein kuratives Potenzial ist beim Einsatz von Idecabtagen vicleucel in dieser Patientenpopulation bisher nicht erkennbar, Langzeitremissionen > 2 Jahre nach CAR-T-Zell-Gabe sind beschrieben. Zur Quantifizierung eines Zusatznutzens sind vergleichende Studien erforderlich.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch sehr heterogene Krebserkrankung [1, 2]. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, Nierenfunktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz [1, 2]. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren erweitert und führt zu einer früheren Therapieeinleitung. So beinhaltet die Diagnostik jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen, die MR-tomographisch noch vor dem Entstehen der klassischen Osteolysen detektierbar sind und sich in der Folge in solche entwickeln. Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [1, 2]. Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Langfristiges Ziel ist die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Das Patientenkollektiv in fortgeschrittenen Therapielinien ist noch inhomogener aufgrund der individuell sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufe, u.A. bedingt durch den Zugewinn zusätzlicher genetischer Aberrationen, unterschiedliches Ansprechen auf frühere Therapielinien, möglichen Folgeerscheinungen der Erstlinientherapie und dem vielfältigen Wandel der Erst- und Zweitlinientherapie. Die Rezidivpopulation reicht somit von Patient*innen, die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Patient*innen, die im Bereich von Monaten vor Eintritt der Rezidivtherapie bereits mit gleich mehreren der neuen zugelassenen Standardtherapien behandelt wurden.</p> <p>Patient*innen, die gegen einen Anti-CD38 Antikörper, einen Proteasom-inhibitor und einen Immunmodulator refraktär waren, hatten eine Überlebensprognose von unter 10 Monaten [3]. In Studien aus den beiden letzten Jahren liegt die mediane Überlebenszeit von Patient*innen, die bereits mit einem IMiD, einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden oder refraktär gegenüber diesen Therapien waren, zwischen 12-15 Monaten [4-6]. Es besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf für diese Patientengruppe. Optionen sind:</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> ○ immunmodulierende Substanzen können in einer späteren Therapielinie erneut eingesetzt werden, präferenziell ein anderes Präparat, z. B. Pomalidomid [7, 8]; ○ Proteasom-Inhibitoren können ebenfalls in einer späteren Therapielinie erneut eingesetzt werden, präferenziell ein anderes Präparat, z. B. Carfilzomib [9, 10]; ○ Wiederholung der Induktions- und Konsolidierungstherapie aus einer Vortherapie bei Patient*innen mit langer, tiefer Remission und guter Verträglichkeit; <p>Neue, in dieser Indikation zugelassene Substanzen und Kombinationen sind (alphabetische Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Belantamab Mafodotin [11] ○ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid / Dexamethason [12] ○ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid / Dexamethason [13] ○ Panobinostat in Kombination mit Bortezomib / Dexamethason [14] ○ Selinexor Monotherapie und Selinexor in Kombination mit Bortezomib / Dexamethason [15, 16] ○ Venetoclax [17] bei Nachweis einer Translokation t(11;14) ○ Zytostatika: Wirksame ‚klassische‘ Zytostatika sind Bendamustin [18], Cyclophosphamid, pegyliertes liposomales Doxorubicin [19] und Melphalan, jeweils als Monotherapie oder in Kombinationen. Dazu gehören auch Therapieregime wie DCEP oder DT-PACE, die teils über kontinuierliche Infusion verabreicht werden. <p>Idecabtagen vicleucel gehört zu den Chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen). CAR-T-Zellen sind eine neue Form der Immuntherapie von KrebsPatient*innen. Sie beruhen auf der gentechnischen Veränderung von Immunzellen der Patient*innen. Die genmodifizierten T-Zellen können HLA-unabhängig Antigene auf der</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Oberfläche von malignen Zellen im Körper des Patient*innen erkennen und abtöten. Diese neue Technologie hat Potenzial bei unterschiedlichen Krebserkrankungen [20].</p> <p>Für die Therapie mit Idecabtagen vicleucel werden zunächst autologe T-Zellen mittels Leukapherese gewonnen. Dann werden sie im Labor mit dem Gen des Oberflächenantigens BCMA transfiziert. BCMA ist ein Rezeptor aus der Familie der Tumornekrosefaktor-Rezeptoren (Tumor Necrosis Factor Receptor, TNFR). BCMA wird auf reifen B-Lymphozyten exprimiert und ist auf malignen Plasmazellen überexprimiert.</p> <p>Sicherheit und Wirksamkeit von Idecabtagen vicleucel wurden in einer Phase-I und in einer Phase-II-Studie generiert. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Idecabtagen vicleucel beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom</p> <table border="1" data-bbox="165 831 1375 1082"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patient*innen</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³</th> <th>ÜL⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>KarMMa [21, Dossier]</td> <td>nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK⁶</td> <td>-</td> <td>Ide-Cel (300 – 450 x 10⁶ CAR positive T-Zellen)</td> <td>136</td> <td>67,6⁶</td> <td>9,1</td> <td>23,3</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR – Ansprechrate (sCR – stringentes vollständiges Ansprechen, CR – vollständiges Ansprechen, VGPR – sehr gutes partielles Ansprechen, PR – partielles Ansprechen; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, Median in Monaten; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁵ PI – Proteasom-Inhibitor, IMiD – Immunmodulator; Anti-CD38 AK – Anti-CD38-Antikörper ⁶ Ergebnis für Neue Therapie;</p>	Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴	KarMMa [21, Dossier]	nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK ⁶	-	Ide-Cel (300 – 450 x 10 ⁶ CAR positive T-Zellen)	136	67,6 ⁶	9,1	23,3	
Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴										
KarMMa [21, Dossier]	nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK ⁶	-	Ide-Cel (300 – 450 x 10 ⁶ CAR positive T-Zellen)	136	67,6 ⁶	9,1	23,3										

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Idecabtagen vicleucel</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet und aufgrund des Orphan-Drug-Status keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der in Kapitel 3 (Stand des Wissens) aufgeführten Arzneimittel.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist vor allem die multizentrische, internationale Phase-II-Studie KarMMA. Ausgewertet werden die Daten von Patient*innen, die die in der Zulassung festgeschriebene Zahl von 300 – 450 x 10⁶ CAR-positiven T-Zellen erhalten haben. Die Patient*innen hatten im Median 6 Vortherapien erhalten. Die vorbereitende, Lymphozyten-depletierende Therapie bestand aus Fludarabin (30 mg/m²) und Cyclophosphamid (300 mg/m²) an drei aufeinanderfolgenden Tagen.</p> <p>Zusätzlich werden im Dossier die Daten derjenigen Patient*innen aus der Phase-I-Studie CRB-401 ausgewertet, die ebenfalls die ausreichende Zahl von CAR-T-Zellen erhielten.</p> <p>Datenschnitt war der 21. 12. 2020.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [21, 22].</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Patient*innen-relevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patientinnen und Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom. Sie war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie.</p> <p>Der Median der Gesamtüberlebenszeit in KarMMa lag bei 23,3 Monaten. Nach 30 Monaten ist bei der Gesamtüberlebenszeit kein Plateau erkennbar.</p>	
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die Ansprechrage war primärer Endpunkt von KarMMa. Sie betrug 67,6%. Die meisten Patient*innen erreichten eine partielle Remission (PR) oder eine sehr gute partielle Remission (VGPR). 29,4% der Patient*innen erreichten ein stringentes, komplettes Ansprechen. In der höchsten und jetzt zugelassenen Dosisstufe (450 Mio. Zellen) betrug die CRS-Rate > 80% und die CR-Rate > 32%.</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Idecabtagen vicleucel führte zu einer medianen, progressionsfreien Überlebenszeit von 9,1 Monaten, bei Patienten in der höchsten und jetzt zugelassenen Dosisstufe (450 Mio. Zellen) 11,3 Monate und bei Patienten, welche eine CR erzielten, 20,4 Monate.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in KarMMa mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY-20 erhoben. Dabei zeigten sich im intraindividuellen Verlauf Verbesserungen gegenüber dem Ausgangsbefund bei Schmerzen, Krankheitssymptomen, Fatigue, körperlicher Funktion, kognitiver Funktion und beim allgemeinen Gesundheitsstatus. Die Verbesserungen bei Fatigue, Schmerzen und körperlicher Funktionen waren nachhaltig [22].</p>	
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 99% der Patient*innen auf [21, Dossier]. Die häufigsten Nebenwirkungen im Grad 3/4 waren Neutropenie (89%), Anämie (60%), Thrombozytopenie (52%), Infektionen (22%), Hypophosphatämie (16%) und Cytokine-Release-Syndrom (5%). Bei 52% der Patient*innen wurde Tocilizumab zum Management des Cytokine-Release-Syndroms eingesetzt. Bei 18,4% der Patient*innen zeigten sich neurotoxische Effekt, bei 3% im Schweregrad 3/4.</p>	
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Er enthält keine Vorschläge zur Festlegung des Zusatznutzens.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Idecabtagen vicleucel ist das erste CAR-T-Zellprodukt, das für die Therapie von Patient*innen mit Multiplem Myelom zugelassen wurde. Das Patientenkollektiv der Zulassungsstudie KarMMA entspricht dem, was wir zunehmend in den Praxen und Ambulanzen sehen: Patient*innen, die nicht mehr auf Proteasom-Inhibitoren, Lenalidomid und Daratumumab ansprechen. Diese Patient*innen haben eine ungünstige Prognose, hier besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf. Zu diskutieren in der frühen Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel sind vor allem:</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Die Gesamtansprechrate liegt bei über 60%, etwa 30% der Patient*innen erreichen eine stringente, komplette Remission. In der KARMMA2 Studie wurden unterschiedliche Dosen der CAR-T Zellen verabreicht. In der jetzt zugelassenen Dosis lag die Ansprechrate > 70%. Die hohe Wirksamkeit der CAR-T-Zellen bestätigt sich auch durch die mediane Gesamtüberlebenszeit von etwa 2 Jahren.</p> <p>Im Unterschied zu Erkrankungen wie DLBCL und ALL zeichnet sich bei Idecabtagen vicleucel in der jetzigen Indikation kein Plateau im progressionsfreien Überleben und in der Gesamtüberlebenszeit ab.</p> <p>Bei der Analyse präspezifizierter Risikofaktoren zeigte sich kein Kollektiv von Patient*innen, das in besonderem Maße von Idecabtagen vicleucel profitiert bzw. nicht profitiert. Ausnahme waren</p>	<p>Das Gesamtüberleben war in den Studien KarMMA und CRB-401 definiert als die Zeit von der Infusion mit Ide-Cel bis zum Tod jeglicher Ursache. Für die Nutzenbewertung wurde als primäre Analyse die Operationalisierung als Zeit von der Leukapherese bis zum Tod jeglicher Ursache ausgewertet. Für das Gesamtüberleben wurden die Daten der</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patient*innen, die eine niedrige Zahl von CAR-T-Zellen erhielten – entsprechend wurde die Zulassung formuliert.	<p>Langzeitnachbeobachtungsstudien gemäß Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers berücksichtigt.</p> <p>In der KarMMa-Studie erfolgte die Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens für nicht infundierte Personen für 30 Tage. Bei Krankheitsprogression war eine Nachbeobachtung für bis zu 24 Monate vorgesehen. Die mediane Überlebensdauer liegt für die KarMMa-Studie bei 23,3 Monaten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht möglich.</p> <p>Dagegen wurde in der Studie CRB-401 eine Nachbeobachtung von Personen mit Krankheitsprogression erst mit Amendment 5.0 eingeführt. Wie oben beschrieben erfolgte für 28,6 % der Personen aufgrund von Progression keine Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens. Im Dossier gibt der pharmazeutische Unternehmer an,</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>dass die mediane Nachbeobachtungsdauer der Studie CRB-401 bei 11,5 Monate liegt. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass hierbei die Nachbeobachtung der Langzeitnachbeobachtungsstudien nicht miteinbezogen wurde. Unter Einbeziehung der Langzeitnachbeobachtungsstudien liegt die mediane Nachbeobachtungsdauer bei etwa 18 Monaten. Auch unter Berücksichtigung der korrigierten medianen Nachbeobachtungsdauer ist diese im Verhältnis zur medianen Überlebenszeit (etwa 35 Monate) verhältnismäßig kurz. Zusammen mit der hohen Anzahl an zensierten Personen (etwa 70 %) wird der Schätzer für das Gesamtüberleben der Studie CRB-401 weiterhin als nicht valide erachtet und daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Sicherheit</u></p> <p>Das Nebenwirkungsprofil entspricht dem anderer CAR-T-Zellen, allerdings liegen die Raten schwerer Cytokine-Release-Syndrome und von schwerer Neurotoxizität deutlich unterhalb der Raten der ersten, beim DLBCL bzw. der ALL zugelassenen CAR-T-Zellprodukte.</p> <p>Die hämatologischen Nebenwirkungen sind vor allem auf die vorbereitende Chemotherapie und das reversible Cytokine-Release-Syndrom zurückzuführen.</p>	<p>Die Erhebung der Endpunkte zu Nebenwirkungen unterscheidet sich je nach Studienphase der Studien KarMMa und CRB-401.</p> <p>In der Studie KarMMa wurden bis zur LDC nur jegliche interventionsbezogene unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende UE (SUE) erhoben. Ab LDC bis Monat 6 nach Infusion mit Ide-Cel erfolgte eine vollständige Erfassung der Nebenwirkungen. Ab Monat 6 bis Monat 24 wurden UE mit CTCAE-Grad ≥ 3, SUE und UE von besonderem Interesse (UESI) erfasst und ab Monat 24 nur noch die genannten UE-Kategorien, wobei die UE zusätzlich einen Bezug zur Studienmedikation haben mussten.</p> <p>In der Studie CRB-401 wurden alle UE bis Monat 24 nach Infusion mit Ide-Cel vollständig erhoben, allerdings zu Beginn nur bis zum Zeitpunkt der Progression oder des Studienabbruchs. Mit Amendment 5.0 wurde festgelegt, dass alle</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Personen im Fall einer Krankheitsprogression für mindestens 6 Monate ab Ide-Cel-Infusion für UE nachbeobachtet werden sollten. Nach Monat 24 wurden UE mit CTCAE-Grad ≥ 3, SUE und UESI dokumentiert.</p> <p>Darüber hinaus sollten alle UE mit Bezug zur Studienmedikation in den Langzeitnachbeobachtungsstudien LTF-305 und GC-LTFU-001 erhoben werden. Die Daten der Langzeitnachbeobachtungsstudien wurden im Dossier gemäß Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers berücksichtigt.</p> <p>SUE traten vornehmlich in der Therapiephase zwischen Ide-Cel-Infusion und Ende der Nachbeobachtung bei etwa 70 % bzw. 76 % der Personen auf. Schwere UE waren in der Studienphase zwischen Leukapherese und LDC bei etwa 30 % bzw. 35 % der Personen, in der Phase zwischen LDC und Ide-Cel-Infusion bei etwa 54 %</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>bzw. 65 % der Personen und in der Phase zwischen Ide-Cel-Infusion bis Ende der Nachbeobachtung bei > 97 % der Personen vorhanden.</p> <p>Bezüglich der UESI trat ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) bei 84 % bzw. 92 % der Patientinnen und Patienten in der Phase ab Ide-Cel Infusion auf. Bei > 75 % der Personen wurde das CRS mit Grad 1 oder 2 kategorisiert. Neurologische Toxizität (breit) trat vornehmlich in der Therapiephase nach Ide-Cel-Infusion bei etwa 70 % bzw. 86 % der Patientinnen und Patienten auf. Bezogen auf die fokussierte Neurotoxizität, die bei etwa 41 % bzw. 52 % der Personen nach Ide-Cel-Infusion vorhanden war, wurden die Ereignisse überwiegend mit Grad 1 und 2 klassifiziert. Aufgrund des einarmigen Studiendesign ist eine vergleichende Bewertung der Daten zu Nebenwirkungen nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vergleich mit anderen Therapieoptionen</u></p> <p>Die mediane Gesamtüberlebenszeit von fast 2 Jahren liegt deutlich höher als in retrospektiven Untersuchungen bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv. In einer aktuellen Analyse von 275 Patient*innen lag die mediane Überlebenszeit für Anti-CD38-AK-refraktäre Patient*innen bei 8,6 Monaten, für pentarefraktäre Patient*innen (Anti-CD38, 2xPI, 2xIMiD) bei 5,6 Monaten [3].</p> <p>Die Ansprechraten und die Gesamtüberlebenszeit unter Idecabtagen vicleucel sind etwa doppelt so hoch bzw. doppelt so lang im Vergleich mit anderen Therapieoptionen [11-19].</p>	<p>In der Gesamtschau der vorgelegten indirekten Vergleiche zur Wirksamkeit kann nicht mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass für die relevanten Patientenkohorten der Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 eine Strukturgleichheit zu der Patientenpopulation der Studie KarMMa vorliegt. Die in die Studie KarMMa eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind zwar stark vorbehandelt, hatten ein breites Spektrum an verfügbaren Therapien sowie eine Vielzahl an Vortherapien erhalten und weisen entsprechend einen hohen Anteil an doppel- und dreifach-refraktären Personen auf. Jedoch wurden in die KarMMa-Studie durch die vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien verhältnismäßig junge Personen (Median = 61 Jahre) in einem guten Gesundheitszustand eingeschlossen. Auch aus den vorliegenden Patientencharakteristika der Studie KarMMa zu den Merkmalen Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms, zytogenetisches</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Risiko und der Tumorlast lässt sich eine stark ungünstige Prognose der eingeschlossenen Personen nicht mit ausreichender Sicherheit erschließen. Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte konnte keine Adjustierung oder ein Abgleich der Patientenpopulationen zu den im Rahmen der Confounderselektion als relevant identifizierten Confoundern, insbesondere zu den Merkmalen Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms und zytogenetisches Risiko, durchgeführt werden. Somit sind die vorgelegten indirekten Vergleiche mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Darüber hinaus weisen die Ergebnisse auf keinen Effekt in einer Größenordnung hin, bei dem mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die beobachteten Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen. Im Ergebnis werden die vorgelegten indirekten</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Vergleich zu den Wirksamkeitsendpunkten für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>Bezüglich der indirekten Vergleiche zur Sicherheit werden indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator auf der Grundlage von nicht strukturgleichen Kohorten ohne eine adäquate Adjustierung über die Berücksichtigung relevanter Confounder und ohne die Berechnung von Effektschätzern grundsätzlich nicht als adäquat erachtet. Daher werden die vorgelegten indirekten Vergleiche zu Nebenwirkungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>In der Gesamtbewertung basiert die vorliegende Nutzenbewertung auf den Ergebnissen der pivotalen Phase II-Studie KarMMa zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und zu Nebenwirkungen. Zudem liegen die Daten der supportiven Phase I-Studie CRB-401 zur Mortalität und zu Nebenwirkungen vor.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Aufgrund des einarmigen Studiendesign ist eine vergleichende Bewertung der Daten zu Idecabtagen vicleucel nicht möglich.</p> <p>Die durchgeführten indirekten Vergleiche zu Wirksamkeitsendpunkten der KarMMa-Studie gegenüber den Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 sind maßgeblich aufgrund nicht berücksichtigter, klinisch relevanter Confounder mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Eine fehlende Strukturgleichheit der Patientenpopulationen kann nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten liegt der Effektschätzer für das Gesamtüberleben nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können. Die indirekten Vergleiche zur Symptomatik (PREAMBLE versus KarMMa) wurden aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten in der Studie PREAMBLE in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht betrachtet.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zudem wurden die indirekten Vergleiche für das Gesamtüberleben zu der Studie CRB-401 aufgrund des als nicht valide beurteilten Schätzers für das mediane Überleben nicht berücksichtigt.</p> <p>Die indirekten Vergleiche zu Nebenwirkungsendpunkten werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Indirekte Vergleiche ohne Brückenkompator auf der Grundlage von nicht strukturgleichen Kohorten ohne eine adäquate Adjustierung über die Berücksichtigung relevanter Confounder und ohne die Berechnung von Effektschätzern werden für die Nutzenbewertung als nicht geeignet erachtet.</p> <p>Insgesamt sind die vorgelegten indirekten Vergleiche nicht geeignet Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens abzuleiten.</p> <p>In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft,</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Bezüglich der Aussagekraft der Nachweise liegen der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der pivotalen einarmigen Studie KarMMa und der supportiven einarmigen Studie CRB-401 zugrunde. Ein adäquater Vergleich liegt nicht vor.</p> <p>Da somit nur einarmige Daten vorliegen und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist, wird die Aussagesicherheit mit einem Anhaltspunkt bewertet.</p> <p>In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
3. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman F et al.: Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia* 33:2266-2275, 2019. DOI: [10.1038/s41375-019-0435-7](https://doi.org/10.1038/s41375-019-0435-7)
4. Dhanasiri S, Hollier-Hann G, Stothard C et al.: Treatment Patterns and Outcomes in Triple-Class Exposed Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Findings From the Multinational ITEMISE Study. *Clin Ther* 43:1983-1996, 2021. DOI: [10.1016/j.clinthera.2021.09.013](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.09.013)
5. Jagannath S, Lin Y, Goldschmidt H et al.: KarMMa-RW: comparison of idecabtagene vicleucel with real-world outcomes in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* 11:116, 2021. DOI: [10.1038/s41408-021-00507-2](https://doi.org/10.1038/s41408-021-00507-2)
6. [Mateos EM, Weisel K, De Stefano V et al.](#): LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia Mar 24, 2022*. DOI: [10.1038/s41375-022-01531-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01531-2)
7. San Miguel J, Weisel K, Moreau P et al.: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:1055-1066, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70380-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70380-2)
8. Baz RC, Martin TG 3rd, Lin HY et al.: Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood* 127:2561-2568, 2016. DOI: [10.1182/blood-2015-11-682518](https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-682518)
9. Yong K, Hinsley S, Ballesteros M et al.: Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone (KCD) Versus Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone (VCD) for Treatment of First Relapse or Primary Refractory Multiple Myeloma (MM): First Final Analysis of the Phase 2 Muk Five Study. ASH 59th Annual Meeting, Abstract 835, 2017. <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper106015.html>
10. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al.: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 372:142-152, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1411321](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411321)
11. Lonial S, Lee HC, Badros A et al.: Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 21:207-221, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30788-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30788-0)

12. Dimopoulos M, Dytfeld D, Grosicki S et al.: Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 379:1811-1822, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1805762](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805762)
13. Moreau P, Dimopoulos M, Mikhael J et al.: Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 397:2361-2371, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00592-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00592-4)
14. San Miguel J, Hungria VT, Yoon SS et al.: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:1195-1206, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70440-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70440-1)
15. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al.: Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 381: 727–738, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1903455](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903455)
16. Grosicki S, Simonova M, Spicka I et al.: Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 396:1563-1573, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32292-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32292-3)
17. Kumar, SK, Harrison SJ, Cave M et al.: Final Overall Survival Results from BELLINI, a Phase 3 Study of Venetoclax or Placebo in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. ASH 2021, Abstract 84, Blood 138 Suppl 1, 2021. <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper145757.html>
18. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K et al.: Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 132:205-212, 2006. DOI: [10.1007/s00432-005-0074-4](https://doi.org/10.1007/s00432-005-0074-4)
19. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al.: Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*. 25:3892–3901, 2007. DOI: [10.1200/JCO.2006.10.5460](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.5460)
20. [June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU et al.: CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* 359:1361-1365, 2018. DOI: 10.1126/science.aar6711](https://doi.org/10.1126/science.aar6711)
21. Munshi NC, Anderson Jr LD, Shah N et al.: Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 384:705-716, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2024850](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024850)
22. Delforge M, Shah N, San F Miguel J et al.: Health-related quality of life with idecabtagene

vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. Blood Adv 6:1309-1318, 2022. DOI: [10.1182/bloodadvances.2021005913](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005913)

5.3 Stellungnahme der Stemline Therapeutics Switzerland GmbH

Datum	22.April.2022
Stellungnahme zu	Idecabtagen vicleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien)
Stellungnahme von	Stemline Therapeutics Switzerland GmbH Dr. Kirsten H. Herrmann Grafenaustrasse 3, 6300 Zug

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Stemline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Stemline Therapeutics Switzerland GmbH (im Weiteren: Stemline) plant als Lizenznehmer von Karyopharm Therapeutics Inc. das Arzneimittel Nexpovio® (Wirkstoff: Selinexor) in diesem Jahr in Deutschland erstmalig in den Verkehr zu bringen. Ähnlich wie Idecabtagen vicleucel (Ide-cel) ist Selinexor in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit einem Multiplem Myelom, die mehrere vorangegangene Therapien (mindestens 3 bei Ide-cel, mindestens 4 bei Selinexor) erhalten haben, zugelassen. Aus diesem Grund möchte sich Stemline am Stellungnahmeprozess für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Ide-cel beteiligen und sich insbesondere zu der Größe der Zielpopulation und zur Aussagekraft von Ergebnissen der Lebensqualitätsfragebögen äußern.</p> <p><u>Zur Größe der Zielpopulation von Ide-Cel:</u></p> <p>In Modul 3 des Dossiers zur Nutzenbewertung von Ide-cel schätzt der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (im Weiteren: BMS) die Größe der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten ausgehend von der 10-Jahresprävalenz von Patienten mit einem Multiplen Myelom. Die Grundlage für die Bestimmung der 10-Jahresprävalenz bilden die vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert-Koch-Instituts (RKI) berichteten Fallzahlen der 10-Jahres-Prävalenzen der Jahre 2012 bis 2017 mit dem Datenstand 16.03.2021. Damit zieht BMS die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung aktuellsten verfügbaren Prävalenzdaten für den deutschen Versorgungskontext heran und nutzt diese um eine jährliche Steigerungsrate zu berechnen und schlussendlich die 10-Jahresprävalenz im Jahr 2021 zu bestimmen.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat anhand von fünf Herleitungsschritten die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnet.</p> <p>Diese sind aufgrund folgender Aspekte mit Unsicherheiten behaftet:</p> <ul style="list-style-type: none">- Die Ermittlung der Zielpopulation allein auf Basis von Inzidenzmeldungen führt zu Unsicherheiten, da die Anteile der

Stellungnehmer: Stemline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht von Stemline entspricht die Verwendung der aktuellsten Prävalenzdaten des ZfKD der korrekten Vorgehensweise bei der Bestimmung der Patientenzahlen. Insbesondere die sehr dynamische Erweiterung der Therapielandschaft des Multiplen Myeloms bei mehreren Vortherapien in den vergangenen Jahren, welche zu längeren Remissionsphasen geführt hat, erfordert eine Berechnung der Patientenzahlen stets basierend auf den am aktuellsten verfügbaren Prävalenzdaten. Stemline begrüßt diese Vorgehensweise von BMS und stimmt dem IQWiG in seiner Einschätzung zu, dass dies eine bestmögliche Schätzung der Patientenzahlen ermöglicht.</p>	<p>neuerkrankten Personen auf in Vorjahren erkrankte Personen übertragen werden. Diese Unsicherheit trifft auch auf die Ermittlung der Anteilswerte für Personen mit smouldering multiple Myelom (SMM) und Progress aus einer inzidenten Population zu.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Anteilswert des multiplen Myeloms an allen unter ICD-10 C90.-zusammengefassten Diagnosen von 73,4 % ergibt sich aufgrund eines im Verhältnis zu den Daten anderer Krebsregister deutlich niedrigeren Anteilswert von 48 % - 62 % des Krebsregisters Nordrhein-Westfalen. Der Anteilswert in den Daten der anderen Krebsregister beträgt jeweils über 90 %. Der angenommene Anteilswert ist daher potenziell unterschätzt. - Bei der Berechnung der Anteilswerte der Personen mit multiple Myelom und mindestens drei Vortherapien einschließlich eines Immunmodulators, Proteasom-Inhibitoren und CD38-Antikörpers werden nur Personen berücksichtigt, die zum Betrachtungszeitpunkt eine kausale Therapie erhielten. Anhand der vorgelegten Berechnung kann nicht geprüft werden, ob eine vollständige und korrekte Erfassung aller für das Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe erfolgte. Der berechnete Anteilswert berücksichtigt keine Personen mit einer vorherigen Therapie, die in demselben Jahr eine vierte Therapielinie erhielten. Es bleibt zudem offen, ob Personen, welche nach der vierten Therapielinie keiner weiteren Therapie zugewiesen wurden, für das zu bewertende Arzneimittel infrage kommen.

Stellungnehmer: Stemline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zur Aussagekraft von Ergebnissen zur Lebensqualität mittels Fragebögen:</u></p> <p>BMS berichtet im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Idecel Ergebnisse von Erhebungen der Lebensqualität mittels Fragebögen. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse wird anhand ausreichend hoher Rücklaufquoten der Fragebögen von BMS als hoch beurteilt. Dabei bezieht sich BMS auf die Rücklaufquoten für die zum jeweiligen</p>	<p>Unter Berücksichtigung des Verfahrens zu Belantamab-Mafodotin (multiples Myelom nach mind. 4 Vortherapien, Beschluss vom 4. März 2021) und der beschriebenen Unsicherheiten der aktuellen Berechnung zu Idecabtagen vicleucel werden folgende Anteilswerte für eine bestmögliche Schätzung der Zielpopulation angenommen¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aktuelle 10-Jahresprävalanz des multiplen Myeloms: 32 200 - Anteilswert von Personen mit multiplen Myelom an Diagnosegruppe ICD-10 C90.-: 97,3 % - Anteilswert von Personen mit therapiebedürftigem multiplen Myelom: 85,6 % - 92 % - Anteilswert von Personen mit mind. 3 Vortherapien: 5,2 % - Anteil an GKV-versicherten Personen: 88,1 % <p>Daraus ergeben sich etwa 1 200 bis 1 300 Personen in der GKV-Zielpopulation.</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde ausschließlich in der KarMMa-Studie anhand der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC-QLQ-MY20 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier</p>

¹ IQWiG-Bericht – Nr. 1320; Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom); G22-01; 29.03.2022

Stellungnehmer: Stemline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen Patienten (d. h. lebend und noch in der Studie) der mit Ide-cel behandelten Population. Hier liegen die Rücklaufquoten bis einschließlich des 6. Monats nach Studienbeginn höher als 70 %. In seiner Nutzenbewertung von Ide-cel merkt der G-BA an, dass BMS keine Daten zu Rücklaufquoten bezogen auf die Anzahl aller zum Datenschnitt lebenden Patienten vorlegt. Der G-BA geht in der Folge davon aus, dass zwischen Monat 2 und Monat 9 die Rücklaufquote bezogen auf alle zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch lebenden Patienten erstmals 70 % unterschreitet. In der Konsequenz zieht der G-BA nur Ergebnisse bis einschließlich der Visite in Monat 3 nach Infusion mit Ide-cel zur Nutzenbewertung heran, da bis zu diesem Zeitpunkt die Rücklaufquote auf $\geq 70\%$ geschätzt wird.</p> <p>Stemline widerspricht dieser Vorgehensweise des G-BA und stimmt BMS in dieser Thematik dahingehend zu, dass die Ergebnisse zur Lebensqualität bis mindestens einschließlich des 6. Monats zur Nutzenbewertung herangezogen werden müssen, da diese auf Grund der immer noch ausreichend hohen Rücklaufquote von knapp 75 % bezogen auf die tatsächlich in der Studie befindlichen Patienten eine hohe Aussagekraft aufweisen. Somit haben die Auswertung der Lebensqualität auch über den vom G-BA in der Nutzenbewertung dargestellten 3 Monaten eine hohe Aussagekraft. Daher müssen auch die längeren Zeiträume für die Bestimmung des Zusatznutzen vom G-BA bewertet werden.</p>	<p>Auswertungen zum Anteil der Personen mit einer Veränderung des Skalenwertes um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Screening vor.</p> <p>Die Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität basieren auf dem PRO-Analyseset. Die Einschränkung der Patientenpopulation auf Personen, die eine Ide-Cel-Infusion erhalten haben, wird kritisch gesehen, da die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Herstellung des Produktes und die Lymphozytendepletierende Chemotherapie inhärente Bestandteile der Behandlung mit Ide-Cel darstellen. Der Einfluss aller Bestandteile der Therapie mit Ide-Cel auf die Behandlung der Patientinnen und Patienten kann nur durch Betrachtung aller Personen ab Leukapherese beurteilt werden. Darüber hinaus ist auch der Ausschluss von Personen, die nach Baseline keine weitere Erhebung aufwiesen, nicht nachvollziehbar. Das PRO-Analyseset unterscheidet sich um vierzehn Personen ($\sim 10\%$) von der bewertungsrelevanten Patientenpopulation, für die die Leukapherese durchgeführt wurde (N=136).</p> <p>Auch die Rücklaufquoten werden vom pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich anhand der Ide-Cel behandelten Patientenpopulation berechnet. 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</p>

Stellungnehmer: Stemline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und vor Infusion von Ide-Cel eine Krankheitsprogression auftrat oder die die Studie vor Ide-Cel-Infusion abgebrochen haben, in den vorgelegten Auswertungen nicht berücksichtigt. Daher werden die Auswertungen zu den Funktionskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC-QLQ-MY20 für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht verwertbar angesehen. Davon unbenommen ist aufgrund des einarmigen Studiendesign eine vergleichende Bewertung der Daten zum EORTC QLQ-C30 und -MY20 nicht möglich.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stemline

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	19.04.2022
Stellungnahme zu	Idecabtagen vicleucel/ Abecma
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.45, Z22ff + S.47, Z6ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) sieht in seiner Nutzenbewertung zu Idecabtagen vicleucel die Responderschwelle für die Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 von 10 Punkten als geeignet an.</p> <p>Dabei heißt es konkret in der Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel am Beispiel des EORTC QLQ-C30:</p> <p>„Die vom pU im Nutzendossier primär gewählte Responderschwelle von 10 Punkten für den EORTC QLQ-C30 entspricht der bisher akzeptierten Responderschwelle bei diesen Instrumenten und wird als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer Responseschwelle von 15 % (entspricht 15 Punkten) betrachtet.“</p> <p>MSD begrüßt die Einschätzung des G-BAs. Es empfiehlt sich eine indikations- und studienspezifische Abwägung der Erhebungsinstrumente und der verwendeten Relevanzschwellen. Bereits in der Praxis etablierte und validierte Schwellenwerte zur Beurteilung einer klinischen Relevanz, welche zudem in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren bereits akzeptiert worden sind, sollten beibehalten werden.</p>	

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
S.41, Z17ff und S.42Z1ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) berücksichtigt den Endpunkt MRD-Negativität aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung nicht. Er begründet dies unter anderem damit, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht von einer kurativen Therapiesituation auszugehen ist.</p> <p>Die minimale/messbare Resterkrankung (MRD) ist im multiplen Myelom ein prognostischer Indikator für das Überleben. So konnte in verschiedenen Analysen und Studien gezeigt werden, dass das Erreichen einer MRD-Negativität durch eine therapeutische Behandlung beim neu-diagnostizierten Multiplen Myelom mit einem längeren Überleben assoziiert ist (1, 2). Zusätzlich konnte durch eine Meta-Analyse mit großen Patientenkohorten gezeigt werden, dass das Erreichen einer MRD-Negativität unter anderem das Überleben (OS) signifikant</p>	

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verbesserte [HR 0.45] und das unabhängig vom Therapiesetting (neu diagnostiziertes und refraktäres/rezidiertes Multiples Myelom) (3). Erste Analysen zeigen außerdem, dass sich eine MRD-Negativität auch positiv auf die Lebensqualität der Patienten auswirken kann (gemessen u.a. am EORTC QLQ-C30 GHS (Global Health Status) (4, 5).</p> <p>Auch im rezidierten, potenziell palliativen Setting ist die Prognose auf ein verlängertes Überleben und eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus Sicht von MSD aufgrund der Schwere der Erkrankung sowie der limitierten Therapieoptionen patientenrelevant. Die MRD-Negativität sollte daher in der Nutzenbewertung als Endpunkt berücksichtigt werden. Ihre Darstellung und Bewertung im Gesamtkontext der Nutzenbewertung ermöglicht eine umfassende Gesamtschau der patientenrelevanten Endpunkte.</p>	<p>Der Nachweis einer MRD-Negativität in der vorliegenden Operationalisierung basiert auf asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden. Eine Validierung als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität (Krankheitssymptome)) liegt nicht vor. Der Endpunkt MRD-Negativität wird daher nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet.</p> <p>Eine vergleichende Bewertung zu dem Endpunkt MRD-Negativität ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA oncology*. 2017;3(1):28-35.
2. Landgren O, Devlin S, Boulad M, Mailankody S. Role of MRD status in relation to clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients: a meta-analysis. *Bone marrow transplantation*. 2016;51(12):1565-8.
3. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood advances*. 2020;4(23):5988-99.
4. Maria Cristina Penalzoza-Ramos MP, Pushpike Thilakarathne, Joris Diels, Katharine Gries Impact of Depth of Response and Minimal Residual Disease on Health-Related Quality of Life of Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma [Poster]. European Hematology Association (EHA) Annual Congress; June 11-14, 2020.
5. Hervé Avet-Loiseau MP, Jianming He, PhD, Katharine S. Gries, PhD PharmD, Huiling Pei P, Sourish Saha, Christopher Chiu, PhD, Sarah Cote, Annette Lam. The Relationship between Minimal Residual Disease and Patient Reported Outcomes in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma [Poster]. American Society of Hematology (ASH), Blood, 2018.

5.5 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	19. April 2022
Stellungnahme zu	Idecabtagen vicleucel (Abecma)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Nutzenbewertung für Orphan Drugs [Vorgangsnummer D-779]) von Abecma® (Idecabtagen vicleucel) in der Indikation Multiples Myelom durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (1). Das Orphan Drug Idecabtagen vicleucel ist zugelassen 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 (2).</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde auf Basis der Studien KarMMa und CRB-401 durchgeführt.</p> <p>Bei der Studie KarMMa handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, multinationale Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Idecabtagen vicleucel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom (RRMM), mit mindestens 3 vorangegangenen Therapieregimen inklusive eines (IMiD), eines (PI) und eines Anti-CD38-Antikörpers.</p> <p>Bei Studie CRB-401 handelt es sich um eine zweiteilige, nicht randomisierte, offene, multizentrische Phase-I-Studie bei Patientinnen und Patienten mit RRMM. Die Studie bestand aus einer Dosisescalationsphase und einer Dosisexpansionsphase.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf den folgenden Sachverhalt:</p> <p>Keine Berücksichtigung der Auswertungen der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Dossier vorgelegten indirekten Vergleiche</p>	
<p>Die Therapielandschaft für das RRMM ist als sehr dynamisch anzusehen. In den letzten Jahren wurden zielgerichtete und innovative Therapien bzw. Therapiekombinationen zugelassen, die mittlerweile einen hohen Stellenwert in der Versorgung haben und für die betroffenen Patientinnen und Patienten zur Verfügung stehen. Dennoch ist der therapeutische Bedarf für mehrfach vorbehandelte Patientinnen und Patienten hoch, da die Erkrankung häufig gegenüber den in vorderen Therapielinien vermehrt in der Versorgung eingesetzten Wirkstoffklassen wie IMiD, PI und Anti-CD-38-Antikörpern refraktär ist (3).</p> <p>Mit Idecabtagen vicleucel wurde am 18.08.2021 die erste gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) gerichtete CAR-T-Zelltherapie von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für das o.g. Anwendungsgebiet zugelassen (4, 5).</p> <p>Die Patientinnen und Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet befinden sich in einem stark fortgeschrittenem Krankheitsstadium und sind mit den häufigsten Wirkstoffklassen IMiD, PI und CD-38-Antikörpern</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorbehandelt, sodass die Auswahl an zur Verfügung stehenden Therapiealternativen für diese Population begrenzt sind. Die für das Bewertungsverfahren relevanten eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in den Studien KarMMa und CRB-401 wurden im Median mit 6 vorausgegangenen Myelom-Therapien vorbehandelt (1). Das fortgeschrittene RRMM ist zunehmend schwer therapierbar, Therapieresistenzen oder -intoleranzen stellen eine zentrale Herausforderung dar. Patientinnen und Patienten, die auf die bisher zugelassenen Therapieoptionen kein Ansprechen mehr zeigen bzw. deren Erkrankung fortschreitet, haben eine schlechte Prognose (3, 6). Aus Sicht von AbbVie ist dementsprechend ein Vorliegen von direktvergleichender Evidenz im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens vor den o.g. Hintergründen in dieser besonderen Therapiesituation schwer umsetzbar, um für die Patientinnen und Patienten wirksame und sichere Therapieinnovationen schnell verfügbar zu machen. Daher erscheint eine Nutzenbewertung auf Grundlage der vorgelegten indirekten Vergleiche als bestverfügbare Evidenz sinnvoll.</p> <p>Im seinem Nutzendossier legt der pU die Ergebnisse mehrerer indirekter Vergleiche ohne Brückenkomparator gegenüber anderen in der Indikation zugelassenen Therapieoptionen vor, um das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Die dargestellten Analysen zeigen für sämtliche Adjustierungsmethoden und über alle Vergleichskohorten hinweg eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (7, 8).</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA bewertet die externen Kontrollen als nicht relevant für die Nutzenbewertung, da er u.a. die Datengrundlage als unzureichend ansieht und eine nicht hinreichende Vergleichbarkeit mit den Idecabtagen vicleucel Interventionskohorten (KarMMa und CRB-401) feststellt (1). Als Begründung für die Ablehnung benennt der G-BA vorrangig für die vorgelegten indirekten Vergleiche zur Wirksamkeit eine nicht hinreichende Vergleichbarkeit der Populationen, einen potentiellen Selektionsbias sowie eine mangels Datenverfügbarkeit unzureichende Adjustierung. (1) Für die indirekten nicht-adjustierten Vergleiche zur Sicherheit gegenüber Kohorten aus Therapiearmen der Studien OPTIMISMM (MM-007), NIMBUS (MM-003) und ELOQUENT-3 (CA204-125) führt der G-BA aus, dass u.a. keine hinreichende Strukturgleichheit der Kohorten, etwa aufgrund fehlender Adjustierung vorliegt. (1)</p> <p><u>Position von AbbVie:</u></p> <p>Für die mehrfach vorbehandelte Patientenpopulation des o.g. Anwendungsgebietes existiert ein hoher medizinischer Bedarf. Der Wirkstoff Idecabtagen vicleucel wurde als erstes Medikament einer neuartigen und zielgerichteten Wirkstoffklasse zugelassen und verfügt über einen Orphan Drug-Status. Die Zulassung wurde unter Auflagen im Rahmen einer Conditional Marketing Authorization erteilt (4, 5, 9, 10).</p> <p>Trotz des Mangels an Daten aus direktvergleichenden Studien stellen die vom pU eingereichten indirekten Vergleiche eine solide Evidenzgrundlage für den betrachteten Zeitpunkt dar, die eine</p>	<p>In der Gesamtschau der vorgelegten indirekten Vergleiche zur Wirksamkeit kann nicht mit hinreichender Sicherheit davon</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Quantifizierung des Therapieeffekts von Idecabtagen vicleucel erlaubt. (7, 8)</p> <p>Aufgrund der u.a. oben genannten Begründungen werden die indirekten Vergleiche für die Nutzenbewertung vom G-BA nicht herangezogen. Im Allgemeinen werden vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG), sowie vom G-BA hohe methodische Anforderungen an indirekte Vergleiche im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V gestellt. Infolgedessen zieht der G-BA für die Zusatznutzenbewertungen nur einen geringen Anteil der vorgelegten indirekten Vergleiche heran (11, 12).</p> <p>Aus Sicht von AbbVie führt eine generalisierte Anwendung der hohen methodischen Anforderungen für indirekte Vergleiche ohne Berücksichtigung weiterer medizinischer Sachverhalte, etwa des Schweregrades und der Seltenheit der Erkrankung, der Berücksichtigung existierender Therapiealternativen, des Stellenwertes für die Versorgung sowie anderer Gesichtspunkte, die eine Generierung direktvergleichender Evidenz erschweren, zu undifferenzierten und somit hinsichtlich dieser Kriterien verzerrten Ergebnissen der frühen Nutzenbewertung.</p>	<p>ausgegangen werden, dass für die relevanten Patientenkohorten der Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 eine Strukturgleichheit zu der Patientenpopulation der Studie KarMMa vorliegt. Die in die Studie KarMMa eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind zwar stark vorbehandelt, hatten ein breites Spektrum an verfügbaren Therapien sowie eine Vielzahl an Vortherapien erhalten und weisen entsprechend einen hohen Anteil an doppel- und dreifach-refraktären Personen auf. Jedoch wurden in die KarMMa-Studie durch die vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien verhältnismäßig junge Personen (Median = 61 Jahre) in einem guten Gesundheitszustand eingeschlossen. Auch aus den vorliegenden Patientencharakteristika der Studie KarMMa zu den Merkmalen Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms, zytogenetisches Risiko und der Tumorlast lässt sich eine stark ungünstige Prognose der eingeschlossenen Personen nicht mit ausreichender Sicherheit erschließen. Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte konnte keine Adjustierung oder ein Abgleich der Patientenpopulationen zu den im Rahmen der Confounderselektion als relevant identifizierten Confoundern, insbesondere zu den Merkmalen Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms und zytogenetisches Risiko, durchgeführt werden. Somit sind die vorgelegten indirekten Vergleiche mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Darüber hinaus weisen die Ergebnisse auf keinen Effekt in einer Größenordnung hin, bei dem mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die beobachteten Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beruhen. Im Ergebnis werden die vorgelegten indirekten Vergleich zu den Wirksamkeitsendpunkten für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>Bezüglich der indirekten Vergleiche zur Sicherheit werden indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator auf der Grundlage von nicht strukturgleichen Kohorten ohne eine adäquate Adjustierung über die Berücksichtigung relevanter Confounder und ohne die Berechnung von Effektschätzern grundsätzlich nicht als adäquat erachtet. Daher werden die vorgelegten indirekten Vergleiche zu Nebenwirkungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Idecabtagen vicleucel 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5390/2022-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Idecabtagen_vicleucel-D-779.pdf. [Zugriffsdatum: 04.04.2022].
2. Bristol Myer Squibb Pharma. ABECMA® 260 – 500 × 106 Zellen Infusionsdispersion 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriffsdatum: 04.04.2022].
3. Gandhi UH, Cornell RF, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019;33(9):2266-75.
4. European Medicines Agency (EMA). Assessment report, Abecma, International non-proprietary name: icodecogene vicleucel, Procedure No. EMEA/H/C/004662/0000 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abecma-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriffsdatum: 06.04.2022].
5. European Medicines Agency (EMA). Abecma, icodecogene vicleucel, Product Information 2022. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abecma#product-information-section>. [Zugriffsdatum: 06.04.2022].
6. Chim CS, Kumar SK, et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia*. 2018;32(2):252-62.
7. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung, gemäß § 35a SGB V, Idecabtagen vicleucel (Abecma), Modul 1 Stand 28.12.2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5385/2021_12_28_Modul1_Idecabtagen_vicleucel.pdf. [Zugriffsdatum: 06.04.2022].
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Idecabtagen vicleucel (Abecma), Modul 4 Stand 28.12.2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5388/2021_12_28_Modul4A_Idecabtagen_vicleucel.pdf. [Zugriffsdatum: 06.04.2022].
9. European Medicines Agency (EMA). EU/3/17/1863: Orphan designation for the treatment of multiple myeloma 2022. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-17-1863>. [Zugriffsdatum: 07.04.2022].
10. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation, Autologous T lymphocyte-enriched population of cells transduced with a lentiviral vector encoding a chimeric antigen receptor targeting human B cell maturation antigen with 4-1BB and CD3-zeta intracellular signalling domains for the treatment of multiple myeloma 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1863-public-summary-opinion-orphan-designation-autologous-t-lymphocyte-enriched-population-cells_en.pdf. [Zugriffsdatum: 07.04.2022].
11. Eichinger B, Ecker C. Indirekte Vergleiche in der frühen Nutzenbewertung in Deutschland – Erfahrungen aus den ersten 5 Jahren. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement*. 2016;21(06):279-87.

12. Werner S, Lechterbeck L, et al. Untersuchung der Akzeptanz und der Ablehnungsgründe indirekter Vergleiche in IQWiG-Nutzenbewertungen. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement*. 2020;25(01):24-36.

5.6 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	20.04.2022
Stellungnahme zu	Idecabtagen vicleucel (Abecma®), Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.04.2022 wurde die Nutzenbewertung zu Ixazomib (Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idecabtagen vicleucel (Erstmalige Bewertung: Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) veröffentlicht (1).</p> <p>Die Roche Pharma AG vertreibt Arzneimittel, die in der Hämatologie einen hohen Stellenwert im deutschen Versorgungsalltag haben. Roche ist weiterhin bestrebt, wirksame innovative Therapien für Patienten mit malignen hämatologischen Neoplasien, einschließlich dem Multiplen Myelom, zu entwickeln.</p> <p>Daher nimmt Roche folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 37ff.	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevanter Endpunkt.</u></p> <p>In der Nutzenbewertung vom 01.04.2022 zu Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel) wird der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt - damit folgt der G-BA nicht der Einschätzung des pU (1, 2).</p> <p>In den Studien KarMMa und CRB-401 ist das Fortschreiten der Erkrankung im Sinne eines progressionsfreien Überlebens definiert als die Zeit von der Infusion mit Ide-Cel bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder dem Tod des Patienten ungeachtet der Ursache (3).</p> <p>Roche teilt diese Auffassung des G-BA nicht. In der Onkologie ist Progressionsfreies Überleben ein wesentlicher Endpunkt in klinischen Studien und wird von Zulassungsbehörden als relevant</p>	

eingestuft (4–6). Die Patientenrelevanz des Endpunkts PFS begründet sich nach Auffassung von Roche folgendermaßen:

- Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Therapie sind auch heute noch viele solide Tumore und hämatologische Neoplasien, besonders, wenn sie ein fortgeschrittenes Stadium erreicht haben, nicht heilbar. Im Falle des Multiplen Myeloms nennt die DGHO Leitlinie neben einer Kontrolle der Multiplen Myelombedingten Symptome und der Vermeidung von Endorganschäden, die Verlängerung der progressionsfreien Zeit als wichtiges Therapieziel. Weiterhin deutet sich für das Multiple Myelom eine Korrelation des PFS mit dem Gesamtüberleben an, somit kann das progressionsfreie Überleben als wertvoller Indikator dienen (7). Krankheitsprogression stellt in der Onkologie häufig das Kriterium für den Wechsel des Therapieschemas dar. Das gilt auch für die Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom (8). Ein Therapiewechsel kann zu weiteren Nebenwirkungen und Folgekomplikationen führen, was sich direkt auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt.
- Die Relevanz einer verlängerten progressionsfreien Zeit ergibt sich für den Patienten vor allem aus den Belastungen, die mit einem Fortschreiten der Erkrankung verbunden sind. Das Vermindern oder Herauszögern des Progresses und einer damit einhergehenden Symptomatik z.B. Frakturen durch Vergrößerung von Knochenläsionen oder Dialysepflicht durch fortschreitende Niereninsuffizienz, ist für den Patienten unmittelbar relevant. Jede Krankheitsprogression bedeutet außerdem für die Patienten eine enorme psychische Belastung.

<p>Das Hinauszögern eines Progresses ist daher ein wichtiges Therapieziel (9).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nationale und internationale Fachgesellschaften teilen die Ansicht, PFS als relevanten Endpunkt zu betrachten, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte. Dies gilt insbesondere dann, wenn nachfolgende Therapien Einfluss auf das Gesamtüberleben nehmen können (5, 6, 10). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hat z.B. die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) mehrfach auf diesen Sachverhalt verwiesen (11). • Für die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) stehen progressionsfreies Überleben und Symptomatik in einem klaren Zusammenhang (4). <p>Nach Auffassung von Roche ist eine Senkung des Risikos für eine Krankheitsprogression als unmittelbar patientenrelevant anzusehen und daher als Morbiditätsparameter in die Nutzenbewertung mit einzubeziehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS) ist als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens beim Multiplen Myelom zu berücksichtigen.</p>	<p>Die Beurteilung des Progressionsfreien Überlebens (PFS) erfolgte anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien nach Kumar et al (2016), basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren. Für die Nutzenbewertung wird die Auswertung zur Zeit ab Leukapherese bis zur dokumentierten Progression oder Tod jeglicher Ursache herangezogen.</p> <p>Das mediane PFS der KarMMa-Studie lag bei 9,1 Monaten und der CRB-401-Studie bei 9,9 Monaten.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und</p>
---	--

		<p>Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesign ist eine vergleichende Bewertung der Daten zum PFS nicht möglich.</p>
--	--	--

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo [Wirkstoff: Idecabtagen vicleucel]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5390/2022-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Idecabtagen_vicleucel-D-779.pdf [aufgerufen am: 20.04.2022].
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Idecabtagen vicleucel - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0: Dossierbewertung [Auftrag: G22-01]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5391/2022-01-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Idecabtagen_vicleucel-D-779.pdf [aufgerufen am: 22.04.2022].
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Idecabtagen vicleucel (Abecma). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5388/2021_12_28_Modul4A_Idecabtagen_vicleucel.pdf [aufgerufen am: 20.04.2022].
4. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download> [aufgerufen am: 22.04.2022].
5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Rev 5. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [aufgerufen am: 22.04.2022].
6. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf [aufgerufen am: 20.04.2022].
7. Hulin C, Hansen T, Heron L, Pughe R, Streetly M, Plate A et al. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. *Leuk Res*; 59:75–84, 2017. doi: 10.1016/j.leukres.2017.05.019.
8. Wörmann B., Driessen C., Einsele H., Goldschmidt H., et. al. Onkopedia Leitlinie Multiples Myelom: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 20.04.2022].
9. Dimopoulos M, Sonneveld P, Nahi H, Kumar S, Hashim M, Kulakova M et al. Progression-Free Survival as a Surrogate Endpoint for Overall Survival in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Value in Health*; 20(9):A408, 2017. doi: 10.1016/j.jval.2017.08.064.
10. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V: Pomalidomid [Vorgangsnummer 2013-09-01-D-075; IQWiG Bericht Nr. 195]. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/pomalidomid/pomalidomid-dgho-stellungnahme-20131223.pdf> [aufgerufen am: 22.04.2022].
11. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g->

ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf [aufgerufen am: 22.04.2022].

5.7 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	20.04.2022
Stellungnahme zu	Idecabtagen vicleucel (Abecma®)
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.04.2022 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Idecabtagen vicleucel (Abecma®) des pharmazeutischen Unternehmers Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA veröffentlicht. Abecma® ist indiziert zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators (IMiD), eines Proteasom-inhibitoren (PI) und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Abecma® wurde als Orphan Drug bewertet.</p> <p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt als Hersteller von zugelassenen Substanzen Bortezomib (Velcade®) und Daratumumab (Darzalex®) sowie der in klinischer Prüfung befindlichen Substanzen Ciltacabtagene-Autoleucel, Teclistamab und Talquetamab Stellung. Für die genannten Wirkstoffe laufen derzeit klinische Studien im obenstehenden Indikationsgebiet bzw. sind teilweise Zulassungsanträge bei der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) eingereicht.</p> <p>Der Nutzenbewertung des G-BA ist folgendes Zitat zu entnehmen (S.20; Z.32-36):</p> <p><i>„Allgemein werden indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator auf der Grundlage von nicht strukturgleichen Kohorten ohne adäquate Adjustierung über die Berücksichtigung aller relevanten Confounder und ohne die Berechnung von Effektschätzern als nicht adäquat erachtet. Daher werden die Auswertungen nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.“</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bezugnehmend auf das obenstehende Zitat nimmt Janssen zu folgenden allgemeinen Aspekten Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Eignung nicht-randomisierter, vergleichender Evidenz zum Zwecke der Nutzenbewertung• Verwertbarkeit nicht-randomisierter vergleichender Auswertungen zur Sicherheit und Verträglichkeit zum Zwecke der Nutzenbewertung	
<p>Eignung nicht-randomisierter, vergleichender Evidenz zum Zwecke der Nutzenbewertung</p> <p>Eine uneingeschränkte Pauschalisierung methodischer Anforderungen an vergleichende Evidenz zum Zwecke der Nutzenbewertung ist nicht zielführend, da hierbei stets kontextuale Aspekte wie die Schwere und Seltenheit der Erkrankung, die Schutzwürdigkeit der Patientenpopulation und die (fehlende) Verfügbarkeit von Behandlungsalternativen zu berücksichtigen sind. Inwiefern eine solche besondere Situation vorliegt, ist im Einzelfall zu bewerten, um festzustellen, inwiefern gegeben der Umstände auch Evidenz von nachgelagerter methodischer Qualität geeignet sein kann, Aussagen im Sinne der Nutzenbewertung abzuleiten.</p> <p>Grundsätzlich sind nicht-randomisierte Vergleiche mit erhöhter Unsicherheit behaftet, da z.B. Selektionsbias die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen beeinträchtigen kann, was zu einer potenziellen Verzerrung durch Confounding führt.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine geeignete Strategie, um dennoch belastbare vergleichende Evidenz, z.B. zum Zwecke der Nutzenbewertung nach §35a SGB V, zu generieren, stellt die sogenannte „Target Trial Emulation“ dar. Dieses Vorgehen bezeichnet die Nachbildung einer theoretischen randomisierten, kontrollierten Studie (randomized controlled trial; RCT), die zur Beantwortung der zugrundeliegenden Fragestellung geeignet wäre (1, 2). Neben Studiendesignaspekten umfasst dies auch die Identifikation relevanter Störgrößen, sogenannter Confounder, für welche bei der Durchführung der statistischen Analysen adjustiert werden soll, um Verzerrung zu eliminieren.</p> <p>Sofern die methodischen Anforderungen einer Target Trial Emulation adäquat umgesetzt sind, ist es möglich, aus nicht-randomisierten Vergleichen Aussagen zum Zwecke der Nutzenbewertung abzuleiten. Als adäquate Umsetzung der Anforderungen ist hierbei stets die Gewährleistung einer hinreichenden methodischen Qualität unter Berücksichtigung der oben beschriebenen speziellen Umstände in der betreffenden Indikation zu verstehen.</p> <p>Der beobachtete Unterschied für patientenrelevante Zielgrößen muss dabei so groß sein, dass er nicht allein durch die Einwirkung von Confoundern zu erklären ist. Je höher die methodische Qualität der vorliegenden Evidenz im Einzelfall ist, desto differenzierter können Effektstärken betrachtet werden. Bei adäquater Adjustierung für Strukturungleichheiten sollte ein Schwellenwert für die Betrachtung der Effekte deutlich unterhalb des Wertes von 5-10 für das relative Risiko liegen (3). Die konkrete Schwelle, ab welcher ein beobachteter Effekt als „dramatischer Effekt“ einzuordnen ist, ergibt sich durch die Qualität der Daten im Einzelfall. Neben der Betrachtung von Schätzern können auch deskriptive Auswertungen hilfreich sein, um die Deutlichkeit eines</p>	<p>In der Gesamtschau der vorgelegten indirekten Vergleiche zur Wirksamkeit kann nicht mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass für die relevanten Patientenkohorten der Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 eine Strukturgleichheit zu der Patientenpopulation der Studie KarMMa vorliegt. Die in die Studie KarMMa eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind zwar stark vorbehandelt, hatten ein breites Spektrum an verfügbaren Therapien sowie eine Vielzahl an Vortherapien erhalten und weisen entsprechend einen hohen Anteil an doppel- und dreifach-refraktären Personen auf.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Effektes zu beurteilen. Bei Überlebenszeitanalysen zum Beispiel, bildet die Zeit bis zum Ereignis einen relevanten Aspekt ab, welcher unmittelbar für den Patienten spürbar ist. Folglich kann erst <i>nach</i> differenzierter Betrachtung und Bewertung der zur Nutzenbewertung vorgelegten Evidenz beurteilt werden, inwiefern die beobachteten Effektunterschiede als hinreichend stark angenommen werden um im Sinne eines „dramatischen Effektes“ zu bestehen. Die pauschale Nichtberücksichtigung von Studien, begründet mit dem Fehlen eines „dramatischen Effektes“ vor Bewertung der Studie, ist daher nicht sachgerecht.</p>	<p>Jedoch wurden in die KarMMa-Studie durch die vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien verhältnismäßig junge Personen (Median = 61 Jahre) in einem guten Gesundheitszustand eingeschlossen. Auch aus den vorliegenden Patientencharakteristika der Studie KarMMa zu den Merkmalen Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms, zytogenetisches Risiko und der Tumorlast lässt sich eine stark ungünstige Prognose der eingeschlossenen Personen nicht mit ausreichender Sicherheit erschließen. Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte konnte keine Adjustierung oder ein Abgleich der Patientenpopulationen zu den im Rahmen der Confounderselektion als relevant identifizierten Confoundern, insbesondere zu den Merkmalen Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms und zytogenetisches Risiko, durchgeführt werden. Somit sind die vorgelegten indirekten Vergleiche mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Darüber hinaus weisen die Ergebnisse auf keinen Effekt in einer Größenordnung hin, bei dem mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die beobachteten Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen. Im Ergebnis werden die vorgelegten indirekten Vergleich zu den Wirksamkeitsendpunkten für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>
<p>Verwertbarkeit nicht-randomisierter vergleichender Auswertungen zur Sicherheit und Verträglichkeit zum Zwecke der Nutzenbewertung</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die grundlegende Bewertbarkeit von vergleichender Evidenz zum Zwecke der Nutzenbewertung setzt voraus, dass patientenrelevante Zielgrößen in der Nutzenkategorie Verträglichkeit adäquat abgebildet sind, um bestehende Wirksamkeitsvorteile im Kontext etwaiger Nachteile in der Verträglichkeit zu bewerten und eine belastbare Gesamtaussage im Sinne der Nutzenbewertung abzuleiten. Bei den Anforderungen an die methodische Qualität der vorzulegenden Auswertungen ist die Schwere und Seltenheit der Erkrankung, die Schutzwürdigkeit der Patientenpopulation und die (fehlende) Verfügbarkeit von Behandlungsalternativen zu berücksichtigen. Unter speziellen Umständen können auch methodisch limitierte Auswertungen hinreichend sein, um zu beurteilen, ob das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels nicht nachteilig im Vergleich zur Vergleichstherapie ist. Sofern ein solches Mindestmaß an Information vorliegt, sollte dieses in der Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Deskriptive Analysen erlauben zwar keine Quantifizierung der Effektstärke, jedoch kann anhand relevanter Muster im Hinblick auf die Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse grundsätzlich festgestellt werden, ob Effekte vorliegen bzw. welche Richtung diese anzeigen und ob ein Nachteil in der Verträglichkeit vorliegt, welcher bei Gegenüberstellung mit dem bestehenden Wirksamkeitsvorteil die Gesamtbewertung maßgeblich beeinflussen würde. Diese Information ist von zentraler Relevanz für die Bewertung der verfügbaren Evidenz in der Gesamtschau im Rahmen der vergleichenden Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV.</p>	<p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen legt der pharmazeutische Unternehmer deskriptive Vergleiche der Studienarme der Studien KarMMa und CRB-401 gegenüber den Studienarmen der Phase III-Studien MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 vor. Hierbei handelt es sich um nicht-adjustierte Vergleiche der Inzidenzraten von unerwünschten Ereignissen (UE) ohne Berechnung von Effektschätzern.</p> <p>Bezüglich den Eigenschaften der Studie MM-007 wird auf die obigen Ausführungen verwiesen. Die Studie MM-003 ist eine randomisierte, offene Phase III-Studie zum Vergleich von Pomalidomid + niedrigdosiertes Dexamethason gegenüber hochdosiertem Dexamethason bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>multiplen Myelom, mit mindestens zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib. Bei der Studie ELOQUENT-3 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische Phase II-Studie zum Vergleich von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber Pomalidomid + Dexamethason. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die auf eine Therapie mit Lenalidomid und einem PI versagt haben.</p> <p>Für die Auswertung wurden alle in die Studien KarMMa und CRB-401 eingeschlossenen Personen herangezogen. Hierbei wurde die für den indirekten Vergleich relevante Patientenkohorte ausschließlich anhand des Merkmals „Erhalt von mindestens drei vorangegangenen Therapieregimen“ ausgewählt. Jedoch kann alleine auf Basis dieses Merkmals nicht von einer hinreichenden Strukturgleichheit der Patientenpopulationen ausgegangen werden, da zwischen den Studien unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien sowie Unterschiede in den Baseline-Charakteristika vorhanden sind. Grundsätzlich werden indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator auf der Grundlage von nicht strukturgleichen Kohorten ohne eine adäquate Adjustierung über die Berücksichtigung relevanter Confounder und ohne die Berechnung von Effektschätzern nicht als adäquat erachtet. Daher werden die vorgelegten indirekten Vergleiche zu Nebenwirkungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Hernán MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol.* 2016;183(8):758-64.
2. Gomes M, Latimer N, Soares M, Dias S, Baio G, Freemantle N, et al. Target Trial Emulation for Transparent and Robust Estimation of Treatment Effects for Health Technology Assessment Using Real-World Data: Opportunities and Challenges. *Pharmacoeconomics.* 2022.
3. IQWiG. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V Report No.: Auftrag: A19-43. IQWiG-Berichte Nr. 863. Stand: 13.05.2020.

5.8 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	20. April 2022
Stellungnahme zu	Idecabtagen vicleucel / Abecma (2022-01-01-D-779)
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.04.2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Idecabtagen vicleucel (Handelsname: Abecma) zur Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung des Multiplen Myeloms im Markt (Wirkstoff Belantamab-Mafodotin) nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o. g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	
<p>Berücksichtigung wichtiger Wirksamkeitsendpunkte für die Nutzenbewertung</p> <p>Das IQWiG weicht in seiner Bewertung von patientenrelevanten Endpunkten von der Auswahl des pharmazeutischen Unternehmers ab. So werden unter anderem der Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) und die damit verbundenen weiterführenden Endpunkte Zeit bis zur Krankheitsprogression (TTP), Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (TTNT) und Progressionsfreies Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod (PFS2) nicht als patientenrelevante Endpunkte von Seiten des IQWiG akzeptiert. Wichtige Therapievor-</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die sich in den Studien KarMMA und CRB-401 zeigen, werden somit vom IQWiG nicht berücksichtigt.</p> <p>Vor dem Hintergrund einer bislang nicht erreichten Heilung des Multiplen Myeloms ist das Auftreten eines Progresses unvermeidlich. Zudem verkürzen sich die Remissionszeiten mit zunehmender Therapielinie. (¹RKI, et al., 2021;²Kurtin, et al., 2013) Folglich stellt die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ein wesentliches Therapieziel im Bereich des Multiplen Myeloms dar (³onkopedia leitlinien, et al., 2018).</p> <p>So bedeutet der Eintritt des Progresses für den Patienten ein erneutes Fortschreiten der Erkrankung mit einer nun zusätzlich limitierten Auswahl an Therapieoptionen sowie reduzierten Erfolgsaussichten auf eine Verbesserung bzw. Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Mit einem Progress geht damit eine hohe psychische Belastung für den Patienten einher (⁴Hulin, et al., 2017). Diese direkte Patientenrelevanz im Behandlungsalltag wird in der S3-Leitlinie durch die Empfehlung der Durchführung eines psychoonkologischen Screenings u. a. im Falle eines Krankheitsfortschritts gewürdigt (⁵Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2022).</p> <p>Das IQWiG sieht die Patientenrelevanz von PFS vor allem aus dem Grund als nicht gegeben an, da der Progress ausschließlich mittels laborparametrischer, hämatologischer und bildgebender Verfahren und nicht symptombezogen festgestellt wurde. Dem entgegengesetzt ist es jedoch von allen Leitlinien anerkannter Standard den Progress mittels laborchemischer Untersuchungen festzustellen (³onkopedia leitlinien, et al., 2018;⁵Leitlinienprogramm Onkologie, et al., 2022;⁶Dimopoulos, et al., 2021).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Vor diesem Hintergrund sollten die Therapievorteile des betrachteten Wirkstoffs im Hinblick auf PFS ebenfalls für die Nutzenbewertung anerkannt und die damit verbundenen Endpunkte TTP, TTNT, PFS2 als unterstützende Evidenz berücksichtigt und miteinbezogen werden.</p>	<p>Die Beurteilung des Progressionsfreien Überlebens (PFS) erfolgte anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien nach Kumar et al (2016), basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren. Für die Nutzenbewertung wird die Auswertung zur Zeit ab Leukapherese bis zur dokumentierten Progression oder Tod jeglicher Ursache herangezogen.</p> <p>Das mediane PFS der KarMMa-Studie lag bei 9,1 Monaten und der CRB-401-Studie bei 9,9 Monaten.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Auch die weiteren Operationalisierungen „Zeit bis zur Progression“ und „Progressionsfreies Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod“ basieren auf diesen Befunden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bezüglich des Endpunkte TTNT liegen neben der Einschränkung bei der Operationalisierung, dass auch Therapien im Zusammenhang mit einer Wiederbehandlung mit Ide-Cel bei „Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie“ als nachfolgende Therapie gewertet wurden, keine Daten zur Relevanz des Endpunkts für die Patientinnen und Patienten vor. Insgesamt wird der Endpunkt daher als nicht patientenrelevant bewertet.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesign ist eine vergleichende Bewertung der Daten zum PFS, TTP, TTNT und PFS2 nicht möglich.</p>
<p>Auch den Endpunkt Minimal Residual Disease (MRD)-Negativität stuft das IQWiG als nicht patienten- und damit nicht bewertungsrelevant ein.</p> <p>Es konnte jedoch in einer groß angelegten Metaanalyse gezeigt werden, dass MRD-Negativität einen prognostischer Biomarker für eine wesentliche Verlängerung von PFS und OS darstellt (⁷Munshi, et al., 2020). Auch die S3-Leitlinie weist darauf hin, dass die „MRD-Negativität mit einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben und möglicherweise auch Gesamtüberleben assoziiert“ (³onkopedia leitlinien, et al., 2018) ist.</p> <p>Vor dem Hintergrund der allgemein anerkannten Patientenrelevanz von OS und den obigen Ausführungen zu PFS sollte der MRD-Negativität die Patientenrelevanz aufgrund der Möglichkeit einer frühzeitigen Prognosebestimmung zuerkannt werden. Eine positiv bewertete Validierung als Surrogatendpunkt für OS bzw. PFS ist aus Sicht von GSK zu unterstützen.</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund der Patientenrelevanz des Endpunkts MRD-Negativität sollte dieser in der Nutzenbewertung als Surrogatendpunkt für OS und PFS berücksichtigt werden.</p>	<p>Der Nachweis einer MRD-Negativität in der vorliegenden Operationalisierung basiert auf asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden. Eine Validierung als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität (Krankheitssymptome)) liegt nicht vor. Der Endpunkt MRD-Negativität wird daher nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung des Endpunktes MRD-Negativität nicht möglich.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. RKI, Robert Koch Institut; ZfKD, Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs in Deutschland für 2017/2018 2021 13.04.2022. Available from: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/9042/krebs_in_deutschland_2021.pdf%3Bjsessionid%3D3B7086E853920E599859A5232A68DFA9.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
2. Kurtin SE; Bilotti E. Novel agents for the treatment of multiple myeloma: proteasome inhibitors and immunomodulatory agents. *Journal of the advanced practitioner in oncology*. 2013; 4(5): 307.
3. onkopedia leitlinien; DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; Wörmann B; Driessen C; Einsele H; Goldschmidt H, et al. Multiples Myelom 2018 13.04.2022. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
4. Hulin C; Hansen T; Heron L; Pughe R; Streetly M; Plate A, et al. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. *Leukemia Research*. 2017; 59: 75-84.
5. Leitlinienprogramm Onkologie; DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. ; AWMF, Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. ; DKG, Deutschen Krebsgesellschaft e. V. ; DKH, Stiftung Deutsche Krebshilfe. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom (AWMF-Registernummer 018/035OL) 2022 13.04.2022. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL.html>.
6. Dimopoulos MA; Moreau P; Terpos E; Mateos M-V; Zweegman S; Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021; 32(3): 309-22.
7. Munshi NC; Avet-Loiseau H; Anderson KC; Neri P; Paiva B; Samur M, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood advances*. 2020; 4(23): 5988-99.

5.9 Stellungnahme der Oncopeptides AB

Datum	19.03.2022
Stellungnahme zu	Idecabtagen vicleucel Multiples Myelom, mind.3Vortherapien
Stellungnahme von	Oncopeptides AB Ulrike Charlotte Sager Luntmakargatan 46, vån 7 SE-111 37 Stockholm, SWEDEN

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Oncopeptides

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Oncoceptides GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Das Multiple Myelom (MM) ist eine durch monoklonale Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung mit vermehrter Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline. Diese sind als sogenanntes „Paraprotein“ (=monoklonales Protein) bzw. M-Gradient oder in Form klonal vermehrter Leichtketten in Serum und/oder Urin nachweisbar. Symptome werden vor allem durch die Verdrängung der normalen Hämatopoese, die Zerstörung der Knochen, die hohen Immunglobulinkonzentrationen und den sekundären Immundefekt verursacht.¹</p> <p>Unter den hämatologischen Erkrankungen haben Patienten mit MM die höchste Symptomlast.²</p> <p>Zu den am häufigsten auftretenden Symptomen der Erkrankung zählen Knochenschmerzen (ca. 60%), zumeist im Bereich des Stammskeletts, verursacht durch lokalisierte oder generalisierte Knochendestruktion, einschließlich pathologischer Frakturen.¹</p> <p>Gemäß IMWG sind die Kriterien der Progression der Erkrankung neben einem deutlichen Anstieg des M-Proteins, die Entwicklung von Knochenläsionen oder eine EMD oder eine Zunahme dieser Läsionen um $\geq 50\%$.</p> <p>Im Rahmen der KarMMa Studie wurde die Gesamtansprechrage als primärer Endpunkt erhoben. Als weitere sekundäre Endpunkte wurden unter anderem das komplette Ansprechen (wichtiger sekundärer Wirksamkeitsendpunkt), die Zeit bis zum Ansprechen, die Dauer des Ansprechens, das progressionsfreie</p>	

Stellungnehmer: Oncopeptides GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Überleben, die Zeit bis zur Progression sowie das Gesamtüberleben erhoben. Die Überprüfung des Ansprechens erfolgte durch ein IRC.</p> <p>Bei der Erkrankung Multiples Myelom stellt das PFS einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da neben der Bestimmung des M-Proteins auch das Auftreten bzw. Fortschreiten von Knochenläsionen betrachtet wird. Mehr als 80% aller Patienten leiden unter destruktiven Knochenläsionen, welche zu Schmerzen, Frakturen und neurologischen Defiziten führen können. Diese Knochenläsionen stellen die Hauptursache für Behinderung und Morbidität dar.³</p> <p>Es steht außer Frage, dass das Auftreten bzw. Fortschreiten von Knochenläsionen für die betroffenen Patienten mit erheblichen Schmerzen verbunden und damit direkt patientenrelevant ist.</p> <p>Des Weiteren stellt die Dauer des Ansprechens einen klinisch relevanten Parameter der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie dar.⁴</p> <p>Darüber hinaus wurde gezeigt, dass auch die Lebensqualität durch einen Progress negativ beeinflusst wird. Das trifft insbesondere auf die späteren Therapielinien zu. Patienten in der behandlungsfreien Zeit, aber auch Patienten, die noch unter Therapie sind, haben eine bessere Health-related quality of life (HRQoL) als Patienten, die einen Progress erleiden. Die Dauer der Behandlung steht dabei in direktem Zusammenhang mit einer besseren Lebensqualität.⁵</p>	

Stellungnehmer: Oncopeptides GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung des Ansprechens als patientenrelevanter Endpunkt	Die Erhebung des Endpunkts „Ansprechen“ (einschließlich Gesamtansprechrates, CR, sCR, VGPR und PR) erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels radiographischer und laborparametrischer Verfahren. Daher wird der Endpunkt als nicht patientenrelevant bewertet. Aus diesem Grund werden auch „Zeit bis zum Ansprechen“ und „Dauer des Ansprechens“ als nicht unmittelbar patientenrelevant eingestuft. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung des Ansprechens nicht möglich.
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. DGHO Onkopedia; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>
2. Eur. J. Haematol. 83, 139–148 (2009) Johnsen et al.; “Health related quality of life in a nationally representative sample of haematological patients.”
3. Cancer Growth and Metastasis; 2014:7; Hameed et al; “Bone Disease in Multiple Myeloma: Pathophysiology and Management”
4. DGHO: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/elotuzumab/elotuzumab-dgho-stellungnahme-20160922.pdf>
5. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2019 Jan;19(1):e13-e28; Despiégel et al.; „Health-Related Quality of Life of Patients With Multiple Myeloma Treated in Routine Clinical Practice in France”

5.10 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	21.04.2022
Stellungnahme zu	Idecabtagen vicleucel / Abecma®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In seiner Bewertung hat der G-BA den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) und die Zeit bis zur Krankheitsprogression nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe S.35). Der Endpunkt PFS und damit die Bestimmung der Progression in den Studien KarMMa und CRB-401 wurde anhand der IMWG-Kriterien definiert.</p> <p>Beim Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Ereignissen Tod und Krankheitsprogression zusammensetzt. Die Patientenrelevanz des Ereignisses Tod ist unbestritten. Das Ereignis Krankheitsprogression ist für den betroffenen Patienten ebenfalls schwerwiegend und relevant – insbesondere auch nach der Primärtherapie. Eine klinische Krankheitsprogression bedeutet in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung von Symptomen und damit eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Verkürzung der Lebenserwartung (Jordan 2013, Ludwig 2014, Mols 2012). Daher ist die Verlängerung der Zeit bis zur Progression und die Ausweitung der symptomfreien Zeit ein primäres Therapieziel (DGHO 2018), insbesondere, da es sich beim multiplen Myelom trotz aller Fortschritte in den vergangenen Jahren durch neue Medikamente und Kombinationen im absolut überwiegenden Fall noch um eine unheilbare Erkrankung handelt.</p> <p>Die Krankheitsprogression ist u.a. definiert durch die Entstehung neuer oder die Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome. Dies sind für die Betroffenen kritische Ereignisse, die mit Schmerzen, Frakturgefahr und Hyperkalzämie einhergehen können. Knochenschmerzen und -frakturen sowie Fatigue haben nachgewiesenermaßen den größten negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit von Patienten</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit multiplen Myelom (Jordan 2013). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und Störungen des Zentralnervensystems bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (Ralston 1990). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression mit einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark assoziiert. Dies bedingt eine Verdrängung gesunder Knochenmarkzellen und schwächt das Immunsystem, wodurch anämiebedingte Symptome wie Fatigue, Dyspnoe und Tachykardie begünstigt werden und teils schwere Infektionen auftreten können. Der Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und / oder Urin ist ein weiterer Parameter zur Messung der Krankheitsprogression. Das M-Protein bezeichnet funktionslose Immunglobuline (auch Teile davon, sog. Leichtketten), die von entarteten Plasmazellen produziert werden und im Falle von Leichtketten bei höherer Konzentration in den Nieren ausfallen und zu Niereninsuffizienz bis hin zu Nierenversagen und Dialysepflicht führen können (Dimopoulos 2008, Stringer 2011).</p> <p>Ein Aufschub der Progression stellt daher ein patientenrelevantes Therapieziel gerade bei mehrfach rezidivierenden malignen Erkrankungen dar und ist insbesondere in klinischen Studien mit kurzer Studiendauer ein wichtiger Endpunkt, um Aussagen zur Effektivität einer Therapie zu ermöglichen (DGHO 2013). Auch die Zulassungsbehörden (EMA 2019, FDA 2018) sehen den Endpunkt als relevant an. Gerade beim multiplen Myelom ist dieser als ein wichtiges Therapieziel anerkannt (DGHO 2018).</p> <p>Insgesamt sollte der Endpunkt PFS aufgrund der Relevanz für Myelompatienten uneingeschränkt als patientenrelevant in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Beurteilung des Progressionsfreien Überlebens (PFS) erfolgte anhand der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien nach Kumar et al (2016), basierend auf Laborparametern sowie hämatologischen und bildgebenden Verfahren. Für die Nutzenbewertung wird die Auswertung zur Zeit ab Leukapherese bis zur dokumentierten Progression oder Tod jeglicher Ursache herangezogen.</p> <p>Das mediane PFS der KarMMA-Studie lag bei 9,1 Monaten und der CRB-401-Studie bei 9,9 Monaten.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesign ist eine vergleichende Bewertung der Daten zum PFS nicht möglich.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: / Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: / Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf, abgerufen am: 11.04.2022.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2018. Multiples Myelom Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung). 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/pdf/20180918-051944.pdf>, abgerufen am: 11.04.2022.
3. Dimopoulos, M. A., Kastritis, E., Rosinol, L., Blade, J. und Ludwig, H. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 22(8): 1485-1493.
4. European Medicines Agency (EMA) 2019. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 05 January 2019 EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf, abgerufen am: 11.04.2022.
5. Food and Drug Administration (FDA) 2018. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>, abgerufen am: 11.04.2022.
6. Jordan, K., Proskorovsky, I., Lewis, P., Ishak, J., Payne, K., Lordan, N., Kyriakou, C., Williams, C. D., Peters, S. und Davies, F. E. 2013. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer* 22(2): 417-426.
7. Ludwig, H., Miguel, J. S., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Garcia Sanz, R., Powles, R., Lentzsch, S., Ming Chen, W., Hou, J., Jurczyszyn, A., Romeril, K., Hajek, R., Terpos, E., Shimizu, K., Joshua, D., Hungria, V., Rodriguez Morales, A., Ben-Yehuda, D., Sondergeld, P., Zamagni, E. und Durie, B. 2014. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 28(5): 981-992.
8. Mols, F., Oerlemans, S., Vos, A. H., Koster, A., Verelst, S., Sonneveld, P. und van de Poll-Franse, L. V. 2012. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol* 89(4): 311-319.
9. Ralston, S., Gallacher, S., Patel, U., Campbell, J. and Boyle, I. 1990. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med*. *Ann Intern Med* 112(7): 499-504.
10. Stringer, S., Basnayake, K., Hutchison, C. and Cockwell, P. 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res* 2011: 493697.

5.11 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	22. April 2022
Stellungnahme zu	Idecaptagen vicleucel / Abecma®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Wirkstoff Idecaptagen vicleucel (Abecma[®]) ist zur Behandlung von Patientinnen und Patienten 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, zugelassen. Am 01. April 2022 hat der gemeinsame Bundesausschuss die Nutzenbewertung veröffentlicht.</p> <p>Bei Idecaptagen vicleucel handelt es sich um eine CAR-T-Zelltherapie, die sich spezifisch gegen das Oberflächenantigen BCMA richtet.</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH (im Folgenden Novartis) hat 2018 mit Tisagenlecleucel das erste CAR-T-Zell-Produkt in Deutschland auf den Markt gebracht. Tisagenlecleucel ist zur Behandlung der rezidivierten oder refraktären akuten lymphatischen B-Zell-Leukämie (ALL) bei Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren sowie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom zugelassen nach zwei oder mehr Vortherapien zugelassen. Zudem entwickelt Novartis weitere CAR-T-Zell-Produkte in verschiedenen hämatologischen Indikationen.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nimmt Novartis daher im Folgenden zur Nutzenbewertung von Idecaptagen vicleucel Stellung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Bewertung S. 35 ff [1]	<p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA berücksichtigt den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie in der Nutzenbewertung nicht.</p> <p>Die Zeit bis zur nächsten Behandlung (Time to next treatment, TTNT) erlaubt die Beurteilung des langfristigen Effekts einer verabreichten Therapie hinsichtlich ihrer Wirksamkeit. Solange eine Therapie sich als wirksam und verträglich erweist, ist kein Therapiewechsel erforderlich. Dies ist bei CAR-T-Zell-Therapien von besonderem Interesse, da sie aufgrund ihres Wirkprinzips auf eine langfristige Wirkung abzielen.</p> <p>Aufgrund der einmaligen Gabe von CAR-T-Zelltherapien kann die Therapie faktisch nicht abgebrochen werden, sodass die Notwendigkeit einer neuen, weiteren Myelom-Therapie in der Regel mit dem Auftreten eines Rezidivs und / oder dem Krankheitsprogress einhergeht. Daher ist die Notwendigkeit einer neuen antineoplastischen Behandlung mit dem Scheitern des Therapieansatzes gleichzusetzen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie ist als patientenrelevant zu bewerten und für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	<p>Bezüglich des Endpunkte TTNT liegen neben der Einschränkung bei der Operationalisierung, dass auch Therapien im Zusammenhang mit einer Wiederbehandlung mit Ide-Cel bei „Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie“ als nachfolgende Therapie gewertet wurden, keine Daten zur Relevanz des Endpunkts für die Patientinnen und Patienten vor. Insgesamt wird der Endpunkt daher als nicht patientenrelevant bewertet.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung des Endpunktes Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie nicht möglich.</p>
<p>G-BA Bewertung S. 12 ff [1]</p>	<p>Anmerkung: Der G-BA schätzt die vorgelegten Daten zu indirekten Vergleichen mit den Studien KarMMa und CRB-401 als für die Nutzenbewertung ungeeignet ein und zieht sie nicht für die Nutzenbewertung heran. Der G-BA begründet dies unter anderem durch die unzureichende Adjustierung aufgrund der fehlenden Berücksichtigung relevanter Confounder und damit verbundener Strukturungleichheit. Vorgeschlagene Änderung: Das Vorliegen mehrerer Studien mit gleich gerichtetem Effekt deutet darauf hin, dass mögliche Unsicherheiten, die aus dem nicht-prospektiven Studiendesign hervorgehen, keinen relevanten</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einfluss auf die Aussage des Vergleichs haben, sodass hier mit hinreichender Sicherheit von einem Behandlungseffekt ausgegangen werden kann. Insbesondere Endpunkte wie das Gesamtüberleben sind klar und objektiv bestimmbar wodurch bei Vorliegen gleichgerichteter Effekte, wie es bei den vorgelegten indirekten Vergleichen zur Studie KarMMa der Fall ist, eine hinreichende Aussagesicherheit angenommen werden kann.</p> <p>Novartis merkt zudem an, dass es sich bei der Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet um mehrfach vorbehandelte Patienten handelt, deren mediane Überlebenszeit nach Aussage des pU in der vierten Therapielinie nur noch 12-14 Monate beträgt [2, 3] und für die lediglich limitierte Behandlungsoptionen und keine Standardtherapie zur Verfügung stehen [4-6]. Aufgrund des Mangels eines Therapiestandards [2], der Seltenheit der Erkrankung und den vielversprechenden Ergebnissen von CAR-T-Therapien in anderen Indikationen ist die Durchführung einer prospektiven Interventionsstudie mit zeitlich paralleler Kontrollintervention erschwert.</p> <p>Wie auch das IQWiG im Rapid Report zur Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen anmerkt, kann es im Kontext der Bewertung medizinischer Interventionen bei seltenen, insbesondere sehr seltenen Erkrankungen dennoch notwendig sein Kompromisse bei der Aussagesicherheit einzugehen</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>[7]. Novartis merkt daher an, dass im Falle von seltenen Erkrankungen ohne Therapiestandard eine Akzeptanz von externen Kontrollstudien notwendig ist.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Gesamtschau der vorgelegten indirekten Vergleiche zur Wirksamkeit kann nicht mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass für die relevanten Patientenkohorten der Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 eine Strukturgleichheit zu der Patientenpopulation der Studie KarMMa vorliegt. Die in die Studie KarMMa eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind zwar stark vorbehandelt, hatten ein breites Spektrum an verfügbaren Therapien sowie eine Vielzahl an Vortherapien erhalten und weisen entsprechend einen hohen Anteil an doppel- und dreifach-refraktären Personen auf. Jedoch wurden in die KarMMa-Studie durch die vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien verhältnismäßig junge Personen (Median = 61 Jahre) in einem guten Gesundheitszustand eingeschlossen. Auch aus den vorliegenden Patientencharakteristika der Studie KarMMa zu den Merkmalen Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms, zytogenetisches Risiko und der Tumorlast lässt sich eine stark ungünstige Prognose der eingeschlossenen Personen nicht mit ausreichender Sicherheit erschließen. Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte konnte keine Adjustierung oder ein Abgleich der Patientenpopulationen zu den im Rahmen der Confounderselektion</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>als relevant identifizierten Confoundern, insbesondere zu den Merkmalen Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms und zytogenetisches Risiko, durchgeführt werden. Somit sind die vorgelegten indirekten Vergleiche mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Darüber hinaus weisen die Ergebnisse auf keinen Effekt in einer Größenordnung hin, bei dem mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die beobachteten Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen. Im Ergebnis werden die vorgelegten indirekten Vergleich zu den Wirksamkeitsendpunkten für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>Bezüglich der indirekten Vergleiche zur Sicherheit werden indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator auf der Grundlage von nicht strukturgleichen Kohorten ohne eine adäquate Adjustierung über die Berücksichtigung relevanter Confounder und ohne die Berechnung von Effektschätzern grundsätzlich nicht als adäquat erachtet. Daher werden die vorgelegten indirekten Vergleiche zu</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Nebenwirkungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Idecabtagen vicleucel 2022 [abgerufen am 20.04.2022]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5390/2022-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Idecabtagen_vicleucel-D-779.pdf.
2. Dhanasiri S, Hollier-Hann G, Stothard C, Dhanda DS, Davies FE, Rodriguez-Otero P. Treatment Patterns and Outcomes in Triple-Class Exposed Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Findings From the Multinational ITEMISE Study. *Clin Ther.* 2021;43(11):1983-96 e3.
3. Jagannath S, Lin Y, Goldschmidt H, Reece D, Nooka A, Senin A, et al. KarMMa-RW: comparison of idecabtagene vicleucel with real-world outcomes in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2021;11(6):116.
4. Barwick BG, Gupta VA, Vertino PM, Boise LH. Cell of Origin and Genetic Alterations in the Pathogenesis of Multiple Myeloma. *Front Immunol.* 2019;10:1121.
5. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia.* 2019;33(9):2266-75.
6. Mikhael J. Treatment Options for Triple-class Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(1):1-7.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 241. Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen. Rapid Report. Auftrag: MB12-01, Version: 1.0, Stand: 15.09.2014. 2014 [abgerufen am 20.04.2022]. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/mb13-01_rapid-report_studien-bei-seltenen-erkrankungen.pdf.

5.12 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.04.2022
Stellungnahme zu	Idecabtagen vicleucel (Abecma)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. April 2022 eine Nutzenbewertung zu Idecabtagen vicleucel (Abecma) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Idecabtagen vicleucel ist zugelassen 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. Die Zulassung erfolgte unter Auflagen (conditional approval). Das Arzneimittel ist die erste CAR-T-Zelltherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms.</p> <p>Die Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf einer einarmigen zulassungsbegründenden Phase II-Studie und einer supportiven Phase I-Studie. Die Ergebnisse werden lediglich deskriptiv dargestellt. Die zahlreichen vorgelegten indirekten Vergleiche stuft die Geschäftsstelle mit Verweis auf fehlende Vergleichbarkeit der Studien als nicht verwertbar ein. Der Zusatznutzen für das Orphan Drug gilt durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte zum Ansprechen, zur Progression und zur MRD-Negativität nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa patientenrelevant und sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Generell ist zudem zu kritisieren, dass die Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz in den vorgelten indirekten Vergleichen insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der pivotalen Phase II-Studie KarMMa zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und zu Nebenwirkungen. Zudem liegen die Daten der supportiven Phase I-Studie CRB-401 zur Mortalität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesign ist eine vergleichende Bewertung der Daten zu Idcabtagen vicleucel nicht möglich.</p> <p>Die durchgeführten indirekten Vergleiche zu Wirksamkeitsendpunkten der KarMMa-Studie gegenüber den Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 sind maßgeblich aufgrund nicht berücksichtigter, klinisch relevanter Confounder mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Eine</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fehlende Strukturgleichheit der Patientenpopulationen kann nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten liegt der Effektschätzer für das Gesamtüberleben nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können. Die indirekten Vergleiche zur Symptomatik (PREAMBLE versus KarMMa) wurden aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten in der Studie PREAMBLE in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht betrachtet. Zudem wurden die indirekten Vergleiche für das Gesamtüberleben zu der Studie CRB-401 aufgrund des als nicht valide beurteilten Schätzers für das mediane Überleben nicht berücksichtigt.</p> <p>Die indirekten Vergleiche zu Nebenwirkungsendpunkten werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator auf der Grundlage von nicht strukturgleichen Kohorten ohne eine adäquate Adjustierung über die Berücksichtigung relevanter Confounder und ohne die Berechnung von Effektschätzern werden für die Nutzenbewertung als nicht geeignet erachtet.</p> <p>Insgesamt sind die vorgelegten indirekten Vergleiche nicht geeignet Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens abzuleiten.</p> <p>In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bezüglich der Aussagekraft der Nachweise liegen der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der pivotalen einarmigen Studie KarMMA und der supportiven einarmigen Studie CRB-401 zugrunde. Ein adäquater Vergleich liegt nicht vor.</p> <p>Da somit nur einarmige Daten vorliegen und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist, wird die Aussagesicherheit mit einem Anhaltspunkt bewertet.</p> <p>In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Idecabtagen vicleucel

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 9. Mai 2022

von 11:59 Uhr bis 12:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS):**

Frau Glogger

Frau Hliscs

Frau Böhm

Frau Rieder

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid

Angemeldete Teilnehmende für die **German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG):**

Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Stemline Therapeutics Switzerland GmbH:**

Frau Dr. Kausche

Frau Dr. Herrmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Ullraum

Frau Dr. Pfitzer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Klee

Herr Strangl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Riplinger

Herr Scherrer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Orel

Frau Kerßenboom

Angemeldete Teilnehmende der Firma **ClaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK):**

Frau Iwamoto

Frau Weinmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Oncopeptides AB:**

Herr Dr. Singer

Frau Sager

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Ertel

Herr Bartsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Templin

Frau Dr. Docter

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:59 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist Montag, Anhörungstag, § 35a, Markteinführung Idecabtagen Vicleucel zur Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten mit mindestens drei vorausgegangenen Therapien, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Wir haben hier eine Orphan-Zulassung, die zudem noch eine bedingte Zulassung ist. Basis der heutigen Anhörung ist das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des G-BA vom 1. April dieses Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, MSD Sharp & Dohme, Oncoceptides, Roche Pharma, Stemline Therapeutics, Novartis Pharma, Janssen-Cilag, GlaxoSmithKline, Amgen, AbbVie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Es sind sehr viele bei dieser Anhörung zugeschaltet. Für BMS müssten zugeschaltet sein Frau Glogger, Frau Hliscs, Frau Böhm und Frau Rieder, für die DGHO Herr Professor Scheid – er fehlt noch –, für die GMMG Frau Professor Weisel, für Stemline Frau Dr. Kausche – sie fehlt – und Frau Herrmann, für MSD Frau Ullraum und Frau Dr. Pfitzer, für AbbVie Herr Klee und Herr Strangl, für Roche Frau Riplinger und Herr Scherrer, für Janssen Herr Orel und Frau Kerßenboom, für Glaxo Frau Iwamoto und Frau Weinmann, für Oncoceptides Herr Singer und Frau Sager, für Amgen Frau Dr. Ertel und Herr Bartsch, für Novartis Frau Templin und Frau Docter und für den vfa Herr Rasch. – Jetzt schaue ich noch einmal: Herr Professor Scheid ist auch da? – Ja, ich sehe Sie. Dann sind wir eigentlich komplett. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich BMS die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das für BMS? – Frau Glogger, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Glogger (BMS): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die Gelegenheit für einleitende Worte. Zunächst stelle ich Ihnen wie gewohnt gern das Team vor, das heute mit mir einerseits zusammen im Raum sitzt und andererseits virtuell zugeschaltet ist und ihre Fragen beantwortet. Mit mir im Raum sitzt Frau Böhm, sie wird Fragen zur Statistik und Methodik beantworten. Frau Rieder, virtuell zugeschaltet, ist für Fragestellungen rund ums Dossier und zur Versorgung verantwortlich. Frau Dr. Hliscs steht für Fragen zu medizinischen Aspekten zur Verfügung. Mein Name ist Mona Glogger, ich leite den Bereich Market Access Hämatologie bei Bristol-Myers Squibb.

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung von Ide-Cel handelt es sich um die erste zugelassene CAR-T-Zell-Therapie im Indikationsgebiet multiples Myelom. Als Einmaltherapie kann Ide-Cel erstmalig zu einer therapiefreien Zeit für ein stark vorbehandeltes Patientenkollektiv führen, das bisher nur mit konventionellen Dauertherapien behandelt wurde.

Um welches Patientenkollektiv geht es für Ide-Cel im Konkreten? Es handelt sich um stark vorbehandelte Patienten, die bereits mit allen Wirkstoffklassen der modernen Myelomtherapie behandelt wurden und erneut refraktär sind. In dieser Therapiesituation haben die Patienten eine äußerst ungünstige Prognose: eine mediane Lebenserwartung von circa 12 bis 15 Monaten im Rahmen der Behandlung von konventionellen Therapien. In dieser schwierigen Therapiesituation konnte Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen eine deutliche Reduktion des Sterberisikos von 55 bis 82 Prozent in den Hauptanalysen der im Dossier dargelegten indirekten Vergleiche aufzeigen. Dabei lag das

mediane Gesamtüberleben in den Ide-Cel-Kohorten zwischen 23 und 35 Monaten und damit um 9 bis 21 Monate über dem der Vergleichskohorten.

Dies ist im Kontext hoher Ansprechraten, guter Lebensqualität und einem bekannten sowie handhabbaren Sicherheitsprofil ohne neu auftretende hämatologische oder CAR-T-spezifische Nebenwirkungen zu betrachten. Damit führt Ide-Cel zu einer erheblichen, bisher nicht erreichten Verlängerung des Gesamtüberlebens für diese Patienten.

Gerne möchte ich auf die für uns wichtigsten Punkte in der Nutzenbewertung fokussieren, zum einen die Prognose der Patienten in den Ide-Cel-Studien KarMMa und CRB-401 gegenüber den Patienten aus den Real World-Studien mit erheblichen, bisher nicht erreichten Vorteilen im Gesamtüberleben von Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapien und zum Zweiten die Berücksichtigung der CRB-401-Studie zur Ableitung des Zusatznutzens.

Der G-BA kommt in seiner Nutzenbewertung zu dem Schluss, dass die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse in den Ide-Cel-Studien KarMMa und CRB-401 aufgrund einer sehr selektierten, jungen Patientenpopulation und damit die Validität des indirekten Vergleiches als unklar zu bewerten sei. Obgleich die Patienten der beiden Ide-Cel-Studien für die Patientenpopulation des refraktären und rezidierten multiplen Myeloms im Schnitt circa 11 bis 13 Jahre jünger als in den Real-World-Evidence-Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 waren, so handelt es sich bei beiden Ide-Cel-Studienpopulationen zugleich um stark vorbehandelte Patienten mit einem teils aggressiven Verlauf der Erkrankung. Unter anderem wiesen die Ide-Cel-Patienten eine hohe Tumorlast auf und zeigten zu einem hohen Anteil Knochenläsionen, extramedulläre Plasmozytome, eine Hochrisikogenetik sowie Refraktäritäten gegenüber konventionellen Therapien zu Baseline. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Ide-Cel-Patienten in den beiden Studien eine schlechte Prognose hatten.

Zusätzlich wurden mögliche Unterschiede wie beispielsweise Alter durch Adjustierung berücksichtigt, um Imbalancen zwischen den Kohorten auszugleichen. Das Ausmaß von Unterschieden in der Verteilung nicht berücksichtigter Confounder müsste in einem nicht realistischen Bereich liegen, um die gezeigten Behandlungsunterschiede wesentlich zu beeinflussen; denn die drei im Nutzendossier durchgeführten indirekten Vergleiche der beiden Ide-Cel-Studien gegenüber Real-World-Daten weisen über die verschiedenen etablierten und anerkannten Analysen hinweg konsistente Effekte auf: eine Reduktion des Sterberisikos um 55 bis 82 Prozent. Damit zeigen diese Analysen allesamt einen erheblichen und klinisch relevanten Überlebensvorteil für Ide-Cel auf. Insgesamt weisen Patienten in den Ide-Cel-Studien deutliche Merkmale einer aggressiven Erkrankung auf und unterliegen daher per se keiner besseren Prognose – trotz des jüngeren Alters. Somit kann nicht von einer selektierten Patientenpopulation hinsichtlich einer guten Prognose gesprochen werden.

Zum zweiten Punkt, der Berücksichtigung der CRB-401-Studie: Im Rahmen der Stellungnahme wurden zusätzliche Analysen zum Gesamtüberleben nachgereicht, die zusätzlich die Nachbeobachtungszeit aus der Langzeit-Follow-up-Studie der CRB-401 berücksichtigen, die mit 17,7 Monaten deutlich länger ist als die ursprünglich im Dossier dargestellten 11,5 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer von diesen 17,7 Monaten ist vergleichbar zum Median der Nachbeobachtungsdauer der Studie KarMMa mit 19,9 Monaten. Es ist somit auch für die Studie CRB-401 von reifen und zuverlässigen Ergebnisdaten zum Gesamtüberleben auszugehen.

Abschließend lässt sich aus unserer Perspektive anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche durch die erhebliche, bisher nicht erreichte Reduktion des Sterberisikos von 55 bis 82 Prozent, die hohen Ansprechraten, der guten Lebensqualität sowie einem bekannten und handhabbaren Sicherheitsprofil in der Gesamtschau ein beträchtlicher Zusatznutzen für schwer vorbehandelte Patienten mit multiplm Myelom für Ide-Cel ableiten. Ide-Cel zeigt damit erstmalig für die Patienten, die bisher nur eine Lebenserwartung von 12 bis 15 Monaten

hatten, eine Verlängerung um 9 bis 21 Monate und ermöglicht ihnen gleichzeitig eine therapiefreie Zeit nach mehrfach schwerer Vorbehandlung.

Meine Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, unsere Sichtweise darzulegen und auf den Stellenwert von Ide-Cel einzugehen. Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Glogger, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an Frau Weisel und Herrn Scheid. Der pU hat im Rahmen der vorgelegten indirekten Vergleiche spezifische Confounder nicht berücksichtigt. Frau Glogger ist eben darauf eingegangen. Es gibt auch Unterschiede im Alter. Bei den Confoundern waren es solche, für die mehr als 30 Prozent fehlende Werte vorlagen, die am Ende nicht einbezogen wurden. Hierzu zählen unter anderem – und das ist aus meiner Sicht relevant – das Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms oder fokaler Läsionen oder Knochenläsionen, dann die Kreatinin-Clearance, der ISS-Status und der ECOG-Performance-Status. Deshalb würde mich sehr interessieren, wie Sie die Relevanz dieser Faktoren, die, wenn mehr als 30 Prozent fehlende Werte vorlagen, nicht berücksichtigt wurden, in der vorliegenden Therapielinie einschätzen, damit man die Relevanz dieser teilweise fehlenden Werte beurteilen kann. Wer kann dazu etwas sagen? Herr Scheid oder Frau Weisel? – Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Das sind aus der klinischen Sicht sehr wichtige Kriterien. Das vielleicht markanteste dieser Kriterien ist die extramedulläre Manifestation, die in der KarMMA-Studie bei 39 Prozent der Patienten vorlag, die im klinischen Alltag bei refraktären Patienten immer mit einer sehr ungünstigen Prognose der Patienten verbunden ist. Sie war in dieser Situation klinisch noch relevanter als die Hochrisikozytogenetik, die hier auch bei vielen Patienten dazu kam. Dass die Kreatinin-Clearance in den Studien mit 45 ml/min als Einschlusskriterium gewählt wurde, ist vor allem der Lymphodepletion mit diesem Fludarabin-Cyclophosphamid-Regime zu schulden. Wir sehen im Grunde, dass Gott sei Dank durch die neuen Therapien weniger Patienten im Myelom hochgradiger niereninsuffizient werden und dieses Kriterium nicht mehr ganz die Relevanz hat, als wir das noch vor einigen Jahren sicherlich hier besprochen haben. – Das wäre aus rein klinisch-praktischer Sicht die Graduierung dieser Faktoren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Weisel. – Herr Scheid, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Ja, vielleicht eine Ergänzung dazu: Die Frage muss sich stellen: Ist die Datenlage bei den CAR-T so zu deuten, dass dort ein besonders niedriger Anteil von Hochrisikopatienten zu sehen ist? Die Frage würde ich klar verneinen, im Gegenteil: Wir sehen eher eine Anreicherung, eine unerwartete Häufung von diesen besonders refraktären Patienten in diesen Studien, und deshalb erwarte ich dadurch keinen systematischen Fehler, dass man das bei der formalen Adjustierung nicht berücksichtigen kann, wenn bei der klinischen Betrachtung dieser Daten auffällig ist, dass besonders viele von diesen besonders herausfordernden Patienten eingeschlossen worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Scheid. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Fragen seitens der Bänke, der FB Med? – Frau Holtkamp, Patientenvertretung, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! Ich habe folgende Frage: Mich beschäftigt ein wenig, warum sich hier im Unterschied zu CAR-T-Zellen bei anderen Entitäten kein Plateau ausbildet oder auszubilden scheint. Liegt das an dem Produkt oder an der Art der Anwendung oder daran, dass man die Krankheit in diesen fortgeschrittenen Linien möglicherweise nicht mehr grundsätzlich beeinflussen kann oder auch vielleicht an einer Mischung von all dem? Dazu würde mich Ihre Einschätzung interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu etwas sagen? Frau Weisel oder Herr Scheid oder der pU? – Frau Weisel, Sie möchten nicht, aber Sie sagen jetzt etwas, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Doch, ich möchte etwas dazu sagen, war nur nicht sicher, ob wir Sachverständigen gefordert waren. Aber gerne aus unserer Sicht: Das ist eine sehr komplexe Frage, über die viel diskutiert wurde. Ich glaube tatsächlich, Frau Holtkamp, dass es eine Mischung aus vielerlei Gründen ist. Ein ganz wichtiger Punkt ist sicherlich das, was wir vorhin angesprochen haben, dass die Patienten sehr ungünstige Prognosekonstellationen hatten, eine sehr weit fortgeschrittene Erkrankung, und nicht alle Patienten in der Studie die optimale Dosis schon bekommen haben. Man sieht, dass bei den Patienten, die die jetzt zugelassene Dosierung bekommen haben, das Outcome besser war. Grundsätzlich glaube ich, sehen Sie das Potenzial der CAR-T-Zell-Therapie tatsächlich im Einzelfall, auch wenn man das sonst nicht gern heranzieht.

Ich hatte das Glück, zwei Patienten in der KarMMa-Studie – es gab sechs deutsche Patienten – begleiten zu dürfen. Einer der beiden Patienten, der vor dreieinhalb Jahren in der Studie infundiert wurde, ist nach wie vor in kompletter Remission. Er hatte es in der elften Therapielinie bekommen. Das ist eine Situation, die man mit keiner anderen Therapie erreicht hat und die zwar hier im Einzelfall, aber grundsätzlich dieses Potenzial aufzeigt und auch zeigt, wenn wir zukünftig lernen, aus rein medizinischer Sicht die Behandlung in einen noch optimierteren Kontext zu bringen, was wir dann vielleicht bewirken können. Das ist für mich als Arzt eine ganz wesentliche Aussage aus dieser Studie. Aber Sie haben recht: Wir müssen in eine Situation kommen, die Behandlungen vielleicht zukünftig einzusetzen, wo wir dann auch dieses Plateau sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Herr Scheid, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Das sehe ich genauso und vielleicht noch als Ergänzung: Wir müssen uns vorstellen, wie viele Runden an Therapie die Patienten bekommen haben und wie viele Gelegenheiten das Myelom hatte, resistente Subklone auszubilden. Wir kennen aus der Untersuchung von Herrn Rasch und Herrn Weinhold, dass man bei einem Patienten an mehreren Punkten punktiert und ganz unterschiedliche Ausstattungen der Myelomzellen findet. Also kann man sich vorstellen, dass der Patient nach sechs, sieben Therapierunden sehr viele verschiedene Subklone hat, die vielleicht auch verschiedenartig auf die CAR-T-Zell-Therapie ansprechen. Deshalb wäre sicherlich eines der Ziele, das wir verfolgen, diese CAR-T-Zell-Therapie frühzeitiger einzusetzen. Beim Lymphom sehen wir, dass in der zweiten Linie schon sehr gute Ergebnisse eingefahren werden, wenn die Patienten also nur eine Runde Therapie vorweg hatten. Natürlich kann man sich mit Begeisterung vorstellen, dass so etwas auch möglich sein könnte – mit aller Vorsicht, die Studien dazu laufen noch –, dass beim Myelom vielleicht zu einem früheren Zeitpunkt eine bessere Abdeckung der Subklone mit CAR-T-Zellen möglich ist.

Das Zweite ist: Wir haben eben gehört, wir reden hier von Beobachtungszeiten von unter zwei Jahren im Median. Vielleicht sehen wir in drei, vier Jahren, dass sich nach zwei Jahren erst die Spreu vom Weizen trennt und wir dann erst die Patienten erkennen können, die längerfristig in Remission bleiben. Es ist, glaube ich, noch viel zu früh, das abschließend zu beurteilen, weil wir nicht wissen, wie sich die Kinetik der Rezidive verteilt und die Datenlage noch zu unreif ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Scheid. – Frau Holtkamp, ist die Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, Sie haben sich gemeldet und dann kam „ziehe zurück“. Hat sich Ihre Wortmeldung erledigt?

Herr Dr. Eyding: Sie hat sich erledigt, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Ludwig und Herrn Jantschak. – Frau Ludwig, GKV-SV, dann Herr Jantschak, KBV, und dann Frau Teupen.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die EMA hat eine Studie, die KarMMa3-Studie, eine Phase-III-Studie, beauftragt. Da hätte ich eine Frage zu dem Patientenklientel. Ich habe mich über diese Studie schon etwas schlaugemacht. Ist das auch wieder ein relativ junges Patientenklientel wie hier in der vorliegenden oder in den vorliegenden Studien und auch – aus unserer Sicht – schon ziemlich stark selektioniert, oder deckt die KarMMa3-Studie eine breitere Patientenklientel ab? Werden die in der KarMMa3-Studie auch alle mit einer zulassungskonformen Dosierung, behandelt? Hier hatten wir einige Patienten, die ausgeschlossen wurden. Dann war noch die Frage zu der Beobachtungszeit in der KarMMa3-Studie, wie lange die Daten her waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ludwig. – Wer macht das für den pU? – Moment, ich muss einmal schauen. Frau Rieder.

Frau Rieder (BMS): Vielen Dank. – Bei der KarMMa3-Studie ist es so, dass das tatsächlich eine Zulassungsaufgabe der Europäischen Arzneimittel-Agentur ist, weil wir hier eine überschneidende Patientenklientel zur aktuell vorliegenden Zulassung haben, über die wir heute sprechen. Es ist eine etwas breitere Patientenklientel in dem Sinne, dass hier Patienten bereits nach mindestens zwei Vortherapien bis zu mindestens vier Vortherapien eingeschlossen werden, dementsprechend auch die Überschneidung in der Patientenklientel. Zu den tatsächlichen Patientencharakteristika der Patienten in den Studien kann ich aktuell noch keine Auskunft geben. Die Studien laufen, und es liegen uns noch keine Daten vor. Wir erwarten die Daten im Januar 2024. So ist es im Moment mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur vereinbart, es dort einzureichen. Die vorgesehene Dosierung, um diesen Punkt noch zu adressieren, ist die gleiche wie sie schon in der Studie KarMMa war, von 150 bis 450×10^6 , CAR-positive T-Zellen. So ist sie auch in dieser Studie umzusetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rieder. – Frau Ludwig, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Ludwig: Ja, gut, die einen Daten liegen noch nicht vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. Weitere Fragen, Frau Ludwig?

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte nachher noch eine Frage an die klinischen Stellungnehmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Frau Dr. Ludwig: Soll ich die jetzt stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, würde ich sagen, machen Sie, dann machen wir weiter mit Herrn Jantschak, Frau Teupen, Frau Boldt. Aber jetzt noch einmal Frau Ludwig an die Stellungnehmer.

Frau Dr. Ludwig: Genau. Es geht um das Nebenwirkungsprofil des Idecabtagen, ob Sie sagen können, dass das mit den bisher zugelassenen CAR-T-Zellen, also Tisagenlecleucel und Axicabtagen, vergleichbar ist, und wie Sie vor dem Hintergrund des Nebenwirkungsprofils, gegebenenfalls einer Neurotoxizität, den Ausschluss dieser Patienten, die hier teilweise ausgeschlossen wurden beurteilen. Ist das bei Idecabtagen ein Problem?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Vielen Dank, Frau Ludwig. – Wir haben tatsächlich ein anderes Nebenwirkungsprofil bei Idecabtagen Vicleucel gesehen. Wir mussten lernen, dass es offensichtlich am Zielantigen liegt, dass sich ein Nebenwirkungsprofil der CAR-T-Zell-Therapie ändert. Wir wissen sehr genau, dass die Patienten meistens exakt vier Stunden nach der CAR-T-Zell-Gabe das Zytokin release syndrome bekommen und dass sich das sehr über die ersten eins, zwei Tage meistens verdrängt. Wir haben im Gegensatz zur Lymphomtherapie positiv feststellen können, dass die Neurotoxizität dort in deutlich geringerem Umfang stattfindet, als das initial zu erwarten war, sowohl von der Ausprägung als auch vom Schweregrad, sodass man von klinischer Seite sagen würde, man könnte sogar großzügiger sein, das Patienten zur

Verfügung zu stellen, als hier die Einschlusskriterien richtigerweise gewählt wurden, weil man das nicht wissen konnte, als man die Studie geplant hat. Also insgesamt aus klinischer Sicht eine bessere Verträglichkeit, als wir das von einer Lymphomtherapie kennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Herr Scheid, Sie sitzen entspannt da und schließen sich an, aber Sie haben die Hand gehoben. – Jetzt sind Sie noch stumm.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Ich wollte noch ergänzen, wie wichtig es ist, die CAR-T-Zell-Therapie in die Vortherapie einzubetten. Mit den Lymphomen haben wir sehr viel Erfahrung und durch die neue Zulassung bessere Möglichkeiten in die Hand bekommen, den Patienten vor der CAR-T-Zell-Behandlung in eine bessere Tumorkontrolle zu bringen. Diesen Vorteil können wir bei Myelompatienten viel regelhafter nutzen, weil wir viel mehr Therapieoptionen haben. Das heißt, wir haben, glaube ich, immer dazugelernt, die Patienten gut in einer niedrigen Tumorlast zur CAR-T-Zell-Therapie zu bringen, und deshalb können wir bestätigen, dass wir eine sehr niedrige Nebenwirkungsrate haben, dass das cytokine release syndrome kein relevantes klinisches Problem darstellt und wir schon intensiv Vorbereitungen für eine Ambulantisierung dieser Behandlung für die Zukunft treffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ludwig, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Ludwig: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich jetzt Herrn Jantschak, Frau Teupen und Frau Boldt. – Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften. Sie haben dargestellt, dass nach persönlicher Erfahrung Patienten, die in der sechsten, siebten, elften Linie waren, von dem Wirkstoff Idecabtagen profitiert haben. Nun ist es ab der vierten Linie zugelassen, und hier würde mich speziell interessieren, welche Therapieoptionen in dieser Situation infrage kommen, welche Sie anwenden würden und welchen Nutzen der Patient davon noch erwarten kann. Sie haben in der Stellungnahme dargestellt, dass eigentlich vergleichende Daten notwendig wären, um den Wirkstoff hinsichtlich des Nutzens quantifizieren zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Frau Weisel und dann Herr Scheid.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Die Zulassung ist, wie Sie gesagt haben, ab der vierten Linie, dennoch müssen die Patienten vorher Proteasom-Inhibitoren, Immunmodulator und Anti-CD38-Antikörper gehabt haben und progredient auf die letzte applizierte Linie sein. Das heißt wir schränken die Patienten im Vergleich zum Beispiel zu den Studien, die durchgeführt wurden, vom ersten bis vierten Rezidiv wieder deutlich ein, wo Patienten nicht diese Therapien verlangt hatten. Wir wissen aus der MAMMUT-Studie, der Beobachtungsstudie für Patienten, die auf CD38-Antikörper refraktär sind, triple exponiert, dass für diese Patienten tatsächlich dennoch das Überleben und auch das progressionsfreie Überleben sehr eingeschränkt ist. Wir sehen regelhaft, dass diese Patienten progressionsfreie Überlebenszeiten haben, die sich etwa, selbst relativ optimistisch gerechnet, um circa sechs Monate abspielen.

Wir haben hier im Grunde zwei wesentliche Medikamente zur Verfügung, das eine ist das Pomalidomid, also die dritte wirksame immunmodulatorische Substanz in der Myelomtherapie, und das andere ist das Carfilzomib, der Proteasom-Inhibitor der nächsten Generation, die im Grunde im klinischen Alltag meistens die Basis für die am meisten gewählten therapeutischen Alternativen darstellen, wobei wir zum Beispiel in der KarMMA-Studie gesehen haben, dass viele Patienten dieses extramedulläre Fortschreiten der Erkrankung hatten, wo wir dann oft noch alte chemotherapeutische Salvage-Regime einsetzen. Es gibt die kürzlich publizierte sogenannte Locomotion-Studie, die ein ähnliches Kollektiv in der Beobachtungsstudie eingeschlossen und ein medianes PFS von 4,6 Monaten

dokumentiert hat bei am meisten gewählten Carfilzomib-Kombinationen. Das ist die Realität, mit der wir umgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Herr Scheid.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Die Zielrichtung, die ich bei der Patientenauswahl verfolge, ist es, Patienten zu finden, die mindestens drei Vortherapien, aber nach Möglichkeit noch eine gute Behandlungsoption haben, damit ich die Zeit bis zur Sammlung der Zellen überbrücken kann – das muss ich auch erst einmal organisieren –, und danach muss ich die Zeit bis zur Gabe der CAR-T-Zellen überbrücken. Wir reden dabei von durchaus drei Monatszeiträumen, und das ist die erwartbare Wirkdauer einer klassischen Kombinationstherapie nach drei, vier Vorbehandlungen. Das heißt, wir schöpfen die Möglichkeiten schon maximal aus, versuchen aber, die CAR-T-Zellen zu geben, bevor der Patient in den Rückfall hineingeht, den wir nach solchen Therapien mit entsprechender Vorbehandlung leider erwarten müssen. Wenn ich aber diesen Zeitraum verpasse, wenn ich die vierte, fünfte Therapie appliziere, den Patienten progredient werden lasse, dann fehlt mir genau diese Möglichkeit des Bridgings, und dann läuft der Patient in die Progression hinein und riskiert, schlechte Zellwerte, schlechte Nierenwerte zu haben und auch eine schlechtere Wirksamkeit und Verträglichkeit der CAR-T-Zellen. Deshalb ist es so entscheidend, diesen Hinweis immer wieder zu platzieren. Es geht um die Verzahnung dieser CAR-T-Zell-Therapie mit den Vortherapien. Das ist unsere tägliche Aufgabe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Scheid. – Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet oder Nachfrage?

Herr Dr. Jantschak: Ja, ich habe noch eine Nachfrage. – Frau Weisel, Sie haben eben dargestellt, dass man in der Viertlinie ein PFS von ungefähr 5 bis 6 Monaten erwarten kann. Jetzt geht es bei den indirekten Vergleichen vielmehr ums Gesamtüberleben. Was ist die Lebenserwartung der Patienten in der Viertlinie? Das würde mich noch interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Das kann ich Ihnen numerisch nicht sehr gut beziffern. Wir haben diese Daten, wo wir nach Refraktärität gehen, also triple exponiert, nicht refraktär, triple refraktär, vierfach refraktär, fünffach refraktär, und da geht das Überleben von einigen Jahren auf fünf Monate herunter. Da gehen wir mehr – und das sehen wir auch im klinischen Alltag – von der Exposition des Patienten aus zu den verschiedenen Medikamentgruppen mehr als von der Linie. Wir haben heute die Situation, dass Patienten zum Beispiel jetzt mit Vierfachtherapie erstbehandelt werden.

Wir hatten hier zum Beispiel die Anhörung mit dem Daratumumab-VTd-Regime als Induktionstherapie. Das heißt, wir haben einen sehr großen Wandel in der Immuntherapie. Deshalb sehen wir unsere Ausgangslage hinsichtlich der Prognose der Patienten vor allem darin: Was haben sie bekommen und gegen was sind sie refraktär als streng, die Linien, die die Patienten erhalten? Eine Studie wie die KarMMa-Studie ist für die Patienten eine einmalige Chance, und man versucht als Arzt, dem Patienten, der passt, der keine Option mehr hat, diese Studienteilnahme zu ermöglichen. Jetzt liegt es an uns, wie Herr Scheid gesagt hat, die Substanz im klinischen Alltag in eine optimale Situation zu bringen. Da wissen wir, je früher wir den Myelompatienten da hinführen können, desto erfolgreicher werden wir sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Herr Professor Scheid.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Noch eine Ergänzung dazu: Das ist in Daten immer schwer zu fassen, aber wir sehen Patienten, die mit der CAR-T-Zell-Therapie jetzt in der Routinebehandlung zum ersten Mal in ihrem Leben eine ganz tiefe Remission erreicht haben, die sie mit keiner anderen Therapie erreicht haben. Das sieht natürlich in der Datenlage nicht so aus, weil es nur die Zeit bis zum Progress zählt, und wir messen nicht unbedingt die Tiefe der Remission im Vergleich. Die ersten Erfahrungen, wenn dann Rezidive eintreten, zeigt, dass

es oft langsame Rezidive mit niedriger Tumorlast sind. Da würde ich erwarten – das ist jetzt Zukunftsmusik –, dass wir wieder eine bessere Behandelbarkeit dieser Patienten haben, wenn sie aus der tiefen Remission herauskommen und das in einer Zeit, in der sie therapiefrei sind und mir berichten, dass sie zum ersten Mal ohne Nebenwirkungen in einer Therapie sind. Also, das ist eine andere Ansprechqualität von der Tiefe des Ansprechens und auch der Nebenwirkungsfreiheit, als wir das von jeder anderen Therapie kennen. Das ist schon etwas, was ich in der Betrachtung dieser Therapie sehr wichtig finde, auch wenn ich zugeben muss, dass es schwer ist, das in so einer nüchternen Datenlage zu fassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Scheid. – Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Es hat sich dadurch eine neue Frage aufgetan. Ich habe jetzt mitgenommen, dass sich – das ist uns durch die zahlreichen Nutzenbewertungen vor Augen geführt worden – diese Therapie sehr stark im Wandel befindet. Sie haben jetzt von den Vierfachkombinationen gesprochen. Dabei ist noch die Frage, welchen Wert die Vergleichsstudien des pharmazeutischen Unternehmers haben, die noch Daten von 2012 beinhalten. Wie ist das einzuordnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Die haben insofern einen sehr großen Wert, als dass das Myelomkollektiv ganz heterogen ist und die Patienten, die wir jetzt in die Vierfachtherapie schicken – – Der, der heute kommt und erstdiagnostiziert ist, von dem hoffe ich, dass er viele Jahre rezidivfrei bleibt. Das waren unsere KarMMA-Patienten. Bei dem KarMMA-Patienten, den ich hatte, war 2009 ein Myelom diagnostiziert worden. Das sind schon hochrelevante Vergleiche. Die Dynamik, und das diskutieren wir hier auch immer, ist sehr schwer in diese Zahlen einzuordnen, weil die Innovationsgeschwindigkeit hoch ist. Aber wie es Herr Scheid dargestellt hat, ich glaube, besser kann man es nicht sagen, das ist einfach diese Breite, die wir haben. Also, diese Vergleichsdaten sind hochrelevant; das muss man schon sagen. Die Patienten, die wir im Moment im Rezidiv sehen, sind nicht die, die jetzt so behandelt sind, wie wir das seit einigen Jahren machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Herr Jantschak, okay?

Herr Dr. Jantschak: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Teupen, Frau Boldt, Herrn Fischer, und dann habe ich noch eine Wortmeldung von Frau Rieder, aber ich glaube, die hatte sich erledigt, das war eine alte. Also jetzt Frau Teupen, Patientenvertretung, Frau Boldt, Deutsche Krankenhausgesellschaft und Herr Fischer vom G-BA.

Frau Teupen: Vielen Dank. Die Frage hat sich erledigt, Herr Hecken. Es ging auch bei uns um das Nebenwirkungsprofil. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Frau Boldt, Deutsche Krankenhausgesellschaft.

Frau Dr. Boldt: Vielen Dank. – Ich hätte noch eine Rückfrage vor dem Hintergrund, dass hier Vorteile für den Patienten erwähnt wurden, also erstmalig eine tiefe Remission erreicht, erstmals ohne Nebenwirkungen. Das wäre die Frage an die Kliniker, ob noch mal beschrieben werden kann, wie groß diese Erleichterung sein muss. Das scheinen doch alles sehr schwerkranke Patienten zu sein, Sie haben zum Teil die elfte Linie erwähnt. Also, wie schwer sind diese Patienten krank, wie lange sind sie schon krank, und welche Art der Erleichterung stellen Sie vielleicht fest, wenn man diese Therapieoption jetzt anbieten kann? Die zweite Frage ginge in die Richtung, welche Qualitätssicherung wir brauchen. Aber vielleicht erst einmal die erste Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Vielen Dank. – Für die Patienten ist das eine unglaubliche Erleichterung, in diese therapiefreie Zeit zu dürfen. Es war, glaube ich, selbst uns als Therapeuten gar nicht so klar, wie wichtig das den Patienten ist. Die beiden Patienten, die ich in der Studie begleiten durfte – eine Patientin hatte einen Rückfall erlitten, ein Patient ist, wie gesagt, noch rezidivfrei – aber auch die Patientin, die den Rückfall hatte, sagte, das war die beste Zeit, die sie hatte, sogar besser als die nach der Hochdosistherapie, weil sie da lange gebraucht hat, um sich von den Nachwirkungen der Hochdosistherapie zu erholen. Für die Patienten ist diese immense Erleichterung nicht das Dexamethason in regelhaften Abständen nehmen zu müssen, nicht diese dauerhafte Anbindung an die Klinik und vor allen Dingen diese kleinen Nebenwirkungen, mit denen sie kämpfen, die aber lebensqualitätseinschränkend sind, die Fatigue, die zunehmende Neuropathie. Wir wissen, dass die Patienten durch die neuen Myelomtherapeutika lange bei relativ guter Lebensqualität sein dürfen. Wenn dann eine tiefe Remission kommt, die die Symptomatik des akuten Rezidivs kontrolliert, zum Beispiel Knochenschmerzen, die dann oft im Vordergrund stehen, und dann diese therapiefreie Zeit dazukommt – die Patienten haben das als regelrechtes Geschenk empfunden. Ich kann das nur so weitergeben. Es war für uns als Myelomtherapeuten auch neu, das gemeinsam mit den Patienten so zu erleben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Ergänzungen, Herr Scheid?

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Ja, um das noch auf die Spitze zu treiben: Ich hatte unlängst einen Patienten bei mir, dem es in dieser Remission nach der CAR-T-Zell-Therapie wirklich perfekt ging, und seine Hauptsorge ist jetzt – Frau Holtkamp hat das Thema eben angestoßen –, ich sehe das Rezidiv auf mich zukommen. Die Statistik sagt mir voraus: Je länger ich in diesem sehr guten Zustand warte, umso wahrscheinlicher wird der nächste Rückfall, und der macht mir große Sorgen. Dem habe ich eine psychoonkologische Begleitung angeraten, um diese Pathologie sozusagen zu bearbeiten, weil das das ist, was ihn beeinträchtigt, die Sorge, dass dieser extrem gute Zustand – er sagte: Ich fühle mich wie vor meinem Myelom zum ersten Mal seit vielen Jahren –, wieder zu Ende geht. Das zeigt noch mal die besondere Qualität dieser Art der therapiefreien Remission im Myelombereich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Scheid. – Sie haben das Wort „Qualität“ erwähnt, die besondere Qualität. Frau Boldt hatte noch nach möglichen QS-Maßnahmen gefragt. Wir hören jetzt zum Wirkstoff an, aber trotzdem, Sie wissen, dass wir auch darüber immer zu diskutieren haben. Was muss an welcher Stelle noch qualitätssichernd gemacht werden? Haben sie da irgendwelche Ideen?

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Sehr gerne. – Ich habe schon angesprochen, dass wir die – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ambulantisierung überlegen.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Den Bedarf an medizinischer Betreuung halten wir für deutlich geringer als im Lymphombereich. Auch dort haben wir viel dazugelernt, aber hier haben wir Patienten vor uns, die in einem deutlichen besseren Zustand in die Therapie gehen und die deutlich umschriebene kurze Zeitfenster haben. In der Regel tritt Fieber auf, und wir sind sehr aktiv, dieses cytokine-release syndrome ganz am Anfang durch eine frühzeitige Gabe von Tocilizumab als Interleukin-6-Antikörper zu stoppen.

Ich glaube, man sollte wirklich mit sehr viel Augenmaß überlegen, was notwendig sein muss. Ich denke an Diskussionen, die wir hatten, ob ein Lungenfacharzt Tag und Nacht rufbar sein muss, ob ein Neurologe rufbar sein muss. Da sehe ich bei den Myelompatienten deutlich weniger Bedarf als ohnehin beim Lymphom. Wie gesagt, wir würden uns eigentlich sehr auf die Entdeckung von Fieber, von neurologischen Nebenwirkungen, vielleicht über Apps oder ähnliche Monitoringinstrumente, fokussieren wollen, aber wir halten keinen großen Krankenhausapparat für notwendig, um das zu organisieren. Wir würden inzwischen auch die ganze Zelllogistik als sehr dem Routinebereich zuzuordnen sehen, weil wir das in den Zentren längst über die Stammzellen eingerichtet haben und jetzt mit vielen Produkten im

Lymphombereich schon Routine haben. Deshalb sehe ich hier keine nennenswerten Sondermaßnahmen, die nötig sind, um die Qualität dieser Therapie abzusichern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Weisel dazu noch einmal.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Vielen Dank. – Was sicherlich sehr relevant ist, auch wenn das jetzt weitgegriffen ist, ist der langfristige Infektionsschutz der Patienten. Sie bekommen eine Therapie, die die Plasmazellen aller Antikörper produzierenden Zellen kurzfristig eradiziert. Wir sind immer noch in der Pandemiesituation. Patienten müssen langfristig konsequent mit Immunglobulin versorgt werden; auch da gibt es Engpasssituationen. Es hat eine sehr hohe Relevanz, dass die Patienten, dass auch die Kollegen, die diese Patienten nachverfolgen, geschult werden, damit wir nicht Patienten in der Remission, an der Infektion verlieren, weil die Infrastruktur nicht funktioniert. Das ist mir noch ein wichtiges Anliegen aus der Praxis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Weisel. – Frau Boldt, Nachfrage?

Frau Dr. Boldt: Nein, vielen Dank. Ich nehme jetzt mit, dass die Patienten doch sehr erlebbar von den Therapien profitieren und das auch zum Ausdruck bringen. Wegen der qualitätsgesicherten Anforderungen nehme ich mit, dass eher über eine Ambulantisierung nachgedacht wird und geringere Anforderungen nötig wären. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Boldt. – Herr Fischer.

Herr Fischer: Wir haben noch zwei Fragen an den pU zum Gesamtüberleben bzw. zu den nachgereichten Daten aus dem Stellungnahmeverfahren. Sie haben die Zensierungsgründe, was Sie auch beschrieben haben, für beide Studien nachgereicht und auch Daten zur medianen Nachbeobachtung. Zunächst zur CRB-401: Dort wurde fast ein Viertel der Testpersonen aufgrund einer Krankheitsprogression in Verbindung mit einem Studienabbruch zensiert. Ist es richtig, dass keine Nachbeobachtung für den Überlebensstatus der Patientinnen und Patienten nach Progression bzw. dass nach Monat 6 erfolgte? Und dazu die Frage: Aus welchem Grund?

Wenn ich darf, stelle ich gleich noch eine Frage zur Studie KarMMa. Dort wurden vier Personen aufgrund eines Studienabbruchs vor Verabreichung von Ide-Cel zensiert. Aber insgesamt erhielten 12 Personen keine Infusion mit dem Prüfpräparat und wurden auch nicht weiter nachbeobachtet. Zwei davon sind verstorben, das konnte man aus dem Patientenfluss erkennen. Wie wurden die verbleibenden 6 Personen ausgewertet? – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Fischer. – Wer möchte dazu vom pU etwas sagen? – Frau Rieder, bitte.

Frau Rieder (BMS): Ich würde mich gern zu Ihrem ersten Teil der Frage äußern, und zwar zur Nachbeobachtung der Patienten in der Studie CRB-401 nach Progression. Wir hatten das im Rahmen unserer Stellungnahme dargestellt und beschrieben. Tatsächlich war es so, dass mit Protokoll-Amendment 5 festgelegt wurde, dass die Patienten auch nach Progression für mindestens 6 Monate nachbeobachtet werden sollen. Wir konnten auch rekonstruieren, für wie viele Patienten aus der zulassungskonformen Dosierung das zutraf, und das war ungefähr die Hälfte, sogar sehr genau die Hälfte der Patienten, die in die Studie CRB-401 eingeschlossen wurden.

Zusätzlich ist es so, dass für alle unsere CAR-T-Zell-Studien eine Nachbeobachtungsstudie, Langzeitnachbeobachtungsstudie, angeschlossen wird. Das heißt, dass alle Patienten, die diese Studien durchlaufen und aus verschiedensten Gründen wieder verlassen, beenden, dazu angehalten werden, in diese Nachbeobachtungsstudien überzugehen. Tatsächlich haben wir gesehen, dass in der Studie CRB-401 zusätzlich noch 9 Patienten aus dieser Kohorte, die ohnehin sowieso nicht über die Progression hinaus nachverfolgt wurden, in die Nachbeobachtungsstudie eingegangen sind. Das heißt, dass wir für einen Anteil von etwa 70 Prozent der Patienten der zulassungskonformen Dosierung von einer Nachbeobachtung über die Progression hinaus ausgehen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rieder. – Das war jetzt zum ersten Teil der Frage. Ich frage einmal dazwischen: Herr Fischer, ist das damit hinreichend beantwortet?

Herr Fischer: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zum zweiten Teil der Frage Frau Böhm.

Frau Böhm (BMS): Gerne. – Der zweite Teil der Frage, wenn ich das kurz zusammenfassen darf, zielte auf den Vitalstatus der Patienten in der Kohorte ab, wie ich das verstanden habe. Der ist tatsächlich derart, dass 6 Patienten, die nicht infundiert wurden, verstorben sind, 6 Patienten haben die Studie abgebrochen, das heißt, sie waren zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung am Leben, sind aber nicht mehr im Follow-up. Insgesamt sind in beiden Studien tatsächlich noch ungefähr 33 Prozent der Patienten, also ein Drittel der Patienten, in der Nachbeobachtung, also entweder in der Hauptstudie oder im Follow-up.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fischer.

Herr Fischer: Ich habe verstanden: 6 Patienten zusätzlich zu diesen 2, die im Patientenfluss sind, sind verstorben und sind dann quasi als – – Oder habe ich das falsch verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Böhm.

Frau Böhm (BMS): Herr Fischer, gut, dass Sie nachfragen. Nein, nicht zusätzlich zu diesen 2 Patienten, sondern insgesamt 6 Patienten von diesen 12, die verstorben sind, und 6 Patienten, die zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes, bevor sie die Studie abgebrochen hatten, noch am Leben waren. Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Fischer.

Herr Fischer: Noch mal kurz zu den Daten: Also, von den 12 Patienten sind 6 verstorben, die keine Infusion mit Ide-Cel hatten und die gehen auch als verstorbene Patienten in die Daten ein, ja? Die weiteren 6 wurden dann entsprechend zensiert. Davon gehe ich aus. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Alles klar. Danke. – Dann habe ich Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine Detailfrage an die Fachgesellschaft DGHO. Sie haben in Ihrer Stellungnahme betont, dass es kein Kollektiv gibt, das in besonderer Weise profitiert oder nicht profitiert. Ich hatte in einem ASH-Kongress gelesen, dass es möglicherweise eine kleine Untergruppe mit besonders ungünstigem Krankheitsprofil gemäß R-ISS gibt, die nicht zu profitieren scheint. Können Sie das erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel, bitte und dann Herr Scheid.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Das ist richtig, es gab diese Subgruppenanalyse, wo die Patienten mit ISS-3 die ungünstigste prognostische Gruppe darstellten. Wir halten das für eine relativ problematische Analyse. Solche Analysen sind sicherlich wichtig, aber von klinischer Seite muss man sagen, ist das ISS-Stadium im Rezidiv und in so einer refraktären Erkrankung deutlich schwieriger einzustufen als am Anfang, da ist es für uns ganz wertvoll. Aber es wird hier mit Beta-2-Mikroglobulin und Albumin gemessen. Der Patient ist in so einer klinisch komplexen Situation, dass das für uns oft eine schwierige Aussagekraft hat, insbesondere in dem Zusammenhang, dass viele Patienten eine zytogenetische Hochrisikokonstellation, eine extramedulläre Erkrankung hatten. Das, was Herr Scheid angesprochen hat, ist für uns relevanter, dass wir Patienten haben, bei denen wir die Erkrankung, bis wir die CAR-T-Zellen einsetzen, in einer kontrollierten Situation halten können. Das ist das klinisch Entscheidende. Wir fanden, dass die Analyse zu theoretisch ist, muss ich zugeben. Deshalb haben wir sie ganz bewusst nicht implementiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Herr Scheid.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Ich möchte nur ergänzen, dass wir in der Messung von R-ISS bei Einschluss – das ist nicht am Anfang der Erkrankung, sondern bei späterem Einschluss

– zwei Dinge mischen. Ich mische biologische Risikofaktoren der Erkrankung mit dem Krankheitszustand, weil in die Werte wie LDH oder Beta-2-Mikroglobulin ganz besonders die Tumoraktivität eingeht. Damit hat man wahrscheinlich eine Mischung von Patienten herausgefiltert, die in der Regel schon eine Hochrisikogenetik ihrer Erkrankung mitbringen und bei Einschluss in die Studie zusätzlich eine hohe Tumormasse aufweisen. Das ist eine Doppelselektion, die man, glaube ich, wieder trennen und sagen sollte: Wir sollten versuchen, herauszuarbeiten, was die Tumormasse bei Einschluss und was die Genetik ist. Dann, glaube ich, kommt man zu einer differenzierteren Betrachtung. Ich halte die Tumormasse bei Einschluss für sehr relevant, und das ist für mich Leitstruktur bei der täglichen Patientenberatung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Scheid. – Jetzt habe ich Herrn Eyding vom Medizinischen Dienst Bund und danach Herrn Jantschak von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Danke. Guten Tag zusammen! – Ich habe auch eine Frage zu der Vergleichbarkeit der Population. Da haben wir offensichtlich große Probleme. Sie haben beide gerade auf eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften angedeutet, dass wir in der Population der mit CAR-T-Zellen zu behandelnden Patienten immer noch eine relativ gute Prognose brauchen, egal, wie schwer sie vorbehandelt sind, um sie überhaupt in den Genuss der CAR-T-Zellen kommen zu lassen und sie nicht auf dem Weg dahin, der irgendwie Zeit kostet, wieder in das Rezidiv hineinlaufen zu lassen. Ist das nicht eigentlich ein riesiges Problem, was die Vergleichbarkeit der Populationen angeht? Ich meine, dieses Kriterium haben wir bei den ganzen Vergleichsgruppen nicht, weil die in den Vergleichspopulationen nicht mit CAR-T-Zellen-Absicht selektiert worden sind, sodass sich quasi eine natürliche Erklärung dafür ergibt, weshalb wir in den Studien mit dem Prüfprodukt, junge, aber vorbehandelte Patienten haben, die aufgrund ihres Alters noch eine gute Prognose haben, aber schwer vorbehandelt sind, während wir in den anderen Studien eher nicht so stark vorbehandelte, aber ältere Patienten haben, sodass wir in dieser Analyse eine Adjustierung für Alter alleine oder für Vorbehandlung alleine nicht vornehmen können, weil wir da eine ganz starke Wechselwirkung haben. Also die Frage noch mal: Macht es die Vergleichbarkeit der Studie nicht per se sehr schwierig, weil wir eine ganz bestimmte Art von Patienten für diese Therapie auswählen, die wir in den Vergleichsstudien, wenn wir da nicht wirklich eine randomisierte Studie machen würden, so nie haben? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eyding. – Frau Weisel, bitte, und dann Herr Scheid.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Das sehe ich anders. Gerade die von mir vorhin angeführte Locomotion-Studie, die kürzlich publiziert wurde, hat explizit zum Beispiel die gleichen Einschlusskriterien wie eine CAR-T-Zell-Studie angelegt. Die Patienten, die in KarMMa gegangen sind, waren eine absolute Real-World-Patientenpopulation stark bis stärkst vorbehandelter Patienten. Sie können nicht mehr machen, als diese indirekten Vergleiche. Grundsätzlich hat jede Studie ihre Ein- und Ausschlusskriterien. Ich halte das dennoch für das Bestmögliche, was wir vorliegen haben. Wir haben keine Randomisation, das hätte man meiner Meinung nach bei KarMMa aus ethischen Gründen nicht vertreten können. Ich halte das auch für wissenschaftlich absolut valide. Gerade der junge Patient mit einer refraktären Myelomerkrankung hat leider keine gute Prognose. Deshalb haben wir immer noch diesen hochgradigen Bedarf, den Patienten eine Prognose zu geben.

Zu dem, was Sie und Herr Scheid angesprochen haben: In der Studie war die Überbrückungszeit bis zur CAR-T-Zell-Therapie nicht so lange, wie wir das in der klinischen Realität haben, weil wir das beantragen müssen und länger auf die CAR-T-Zellen warten, selbst wenn die Apherese stattgefunden hat. Die logistische Herausforderung in der klinischen Realität ist deutlich höher, als es in der klinischen Studie war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Herr Professor Scheid.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Das Thema Bridging ist als sehr wichtig zu betrachten. Die Patienten wurden nicht ohne Therapie belassen, bis die CAR-T-Zellen geliefert worden sind. Dann würde ich Ihnen zugeben, dann müsste ein Großteil der Patienten verstorben oder progredient gewesen sein und dadurch praktisch die CAR-T-Zell-Patienten als positive Auswahl übrigbleiben. Aber es wurde sehr viel Mühe investiert, die Patienten in der Wartezeit zu kontrollieren, auch wenn es zum Beispiel nur Dexamethason ist, was durchaus hochwirksam ist. Deshalb, glaube ich, ist es nicht so, wie Sie es gerade überspitzt dargestellt haben, dass ich in der Wartezeit die Patienten aussortiere, die eine aggressive Erkrankung haben und dann mit dem Good-Risk-Kollektiv übrig bleibe. Ich glaube, den Einwand kann man nicht gelten lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding, okay?

Herr Dr. Eyding: Nein, das ist noch nicht okay. So habe ich es nicht gemeint. – Ich muss Patienten von vornherein für diese Therapie vorsehen, bei denen ich voraussetzen kann, dass das Bridging einigermaßen erfolversprechend ist. Da liegt die Selektion im Vergleich zu der Vergleichspopulation, wo auf CAR-T-Zellen-Behandlung gar nicht abgestellt worden ist. Gerade die Bridging-Bedürftigkeit und auch die Bridging-Fähigkeit sind das, was sozusagen die Patientenselektion im Vergleich zu einer Population ausmachen kann, wo auf CAR-T-Zellen-Behandlung gar nicht abgestellt wird. Die Gleichheit der Einschlusskriterien ist keine Garantie dafür, dass ich die gleichen Patienten in der Studie habe. Ich kann in der einen Gruppe, gerade, wenn es keine Randomisierung beinhaltet, am Rande der Extreme der Einschlusskriterienbereiche liegen und in der anderen Studie an dem anderen Rand. Deshalb hilft mir das gar nichts. Wir haben hier genau den Befund, dass wir junge, stark vorbehandelte Patienten in der KarMMa-Studie haben und in den Vergleichsstudien eine ganz andere Klientel, die irgendwie anders aussieht und auch irgendwie miteinander verkoppelt ist. Das ist das Schwierige, was für mich als Methodiker am Ende die Schwierigkeit der Adjustierung ausmacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rieder dazu.

Frau Rieder (BMS): Vielen Dank. – Ich würde an der Stelle gern die Gelegenheit nutzen, unsere dargestellten indirekten Vergleiche noch mal in den Kontext zu setzen. Wir hatten die sehr schöne Situation, dass wir für drei verschiedene Studien patientenindividuelle Daten vorliegen haben. Das waren sowohl Real-World-Evidence-Studien als auch eine klinische Studie, wo wir Daten aus der Nachbeobachtung dieser Studie selektieren konnten. Wir haben aufgrund des Vorliegens der patientenindividuellen Daten auch die Möglichkeit gehabt, die ganz wesentlichen Einschlusskriterien der Studie KarMMa auch hier zu berücksichtigen und die Patienten so zu selektieren, dass sie nicht nur mindestens drei Vortherapien hatten, sondern auch die Wirkstoffklassen bereits erhalten hatten, die für die Anwendung von Ide-Cel relevant sind, zusätzlich auch refraktär auf die letzte Vortherapien waren; also zunächst hinsichtlich der bereits eingesetzten Wirkstoffklassen sehr vergleichbare Patientenpopulationen.

Zusätzlich hatten wir durch das Vorliegen der patientenindividuellen Daten die Möglichkeit, zu adjustieren, beispielsweise, für das Alter, ein Confounder, der sehr breit in allen Kohorten vorlag, aber auch für viele krankheitsspezifische und behandlungsspezifische Charakteristika der Patienten. Also, viele Confounder waren umfassend vorliegend und nach denen konnte entsprechend adjustiert werden, weshalb wir an der Stelle Verzerrungen möglichst ausschließen konnten. So ergeben sich sehr einheitliche Effekte über alle Analysen hinweg und im Rahmen der Hauptanalyse sehr deutliche Ergebnisse zum Gesamtüberleben mit einer Reduktion des Sterberisikos von 55 bis 82 Prozent durch die Behandlung mit Ide-Cel.

Ich möchte noch auf die eingesetzten Therapieoptionen im Rahmen der Vergleichskohorten eingehen. Sie sagten, dass Patienten, die von der Brückentherapie in irgendeiner Form profitieren können, möglicherweise für die KarMMa-Studien bzw. CRB-Studien relevant waren. Es ist aber so, dass in der Real-World-Evidenz und auch in der klinischen Studie durchaus moderne Myelomtherapien eingesetzt wurden, und zwar eine ganze Bandbreite –

das haben wir sehr ausführlich im Dossier beschrieben – an verschiedensten Therapieoptionen. Das heißt, die Patienten blieben auch hier nicht ohne Behandlung, sondern haben eine aktive Myelomtherapie erhalten, weshalb wir nicht von einer entsprechenden Verzerrung ausgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hat Frau Boldt noch eine Nachfrage, dann würde ich Herrn Eyding fragen, und danach habe ich noch Herrn Jantschak. Dann müssen wir auch langsam zum Ende kommen. – Frau Boldt, bitte.

Frau Dr. Boldt: Ich habe eine Rückfrage an Frau Professor Weisel zu dem Punkt Confounder. Sie hat vorhin gesagt, extramedulläre Tumoren wären ein wichtiger Aspekt. Verstehe ich das richtig, dass Sie die Studie trotzdem als auswertbar ansehen, auch wenn diese Informationen jetzt nicht vorliegen?

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ja, absolut. Das ist eher etwas, was ich nochmals für die KarMMa-Studie betonen wollte, dass man hier wirklich nicht selektiert hat. Das war eine Studie, die man sehr früh nach Europa ausgerollt hat, wir in Deutschland sind noch ganz zum Schluss aufgesprungen, sodass man hier ein anderes Prinzip hatte. Manchmal hat man Frühe-Phase-Studien, die sind in einem Cancer-Center unter ganz speziellen Bedingungen in den USA oder so. Hier hat man versucht, Patienten, die keine Option mehr hatten, in Europa und den USA möglichst rasch Zugang zu dieser Studie zu ermöglichen. Dann hat man gesehen, dass wirklich viele Patienten mit ungünstigen Konstellationen hineinkamen. Für die Vergleichbarkeit sehe ich da kein Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Noch mal zurück: Herr Eyding, war Ihre Frage beantwortet?

Herr Dr. Eyding: Ja, die Fragen waren beantwortet. Ich bin davon noch nicht überzeugt, wir werden das zu gewichten haben, was die Adjustierung angeht. Aber sei's drum. Das war es erst einmal. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Rückfrage an die Kliniker hinsichtlich fokaler Läsionen, und zwar wie die in dem Gesamtkontext der Krankheitsschwere und Prognose der Patienten beurteilt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Eine kleine Frage, schwierige Antwort. Das ist eines der Charakteristika, die Knochenerkrankung der Myelomerkrankung, und für die Patienten ist das Fortschreiten der Knochenerkrankung immer mit einer deutlichen Lebensqualitätseinschränkung verbunden, mit Schmerzen, aber auch mit Bewegungseinschränkungen und Brüchen. Es gibt dann auch ganz komplexe fehlende Lungenbelüftung, eine höhere Infektrate. Es weitet sich immer zu einem relativ komplexen klinischen Problem aus. Grundsätzlich ist es ein Charakteristikum der Erkrankung, für den einzelnen Patienten sicherlich vor allen Dingen für die Lebensqualität hochrelevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Scheid, Ergänzungen? – Okay. Herr Scheid nickt bzw. hat mit dem Kopf geschüttelt, falls jemand hierzu noch Mitschnitte macht, und durch dieses Kopfschütteln bekundet, dass er keine Ergänzungswünsche hätte. – Herr Jantschak, ist das okay?

Herr Dr. Jantschak: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Dann habe ich keine weiteren Fragen mehr und würde Ihnen, Frau Glogger, das letzte Wort geben. Ich vermute, Sie machen das wieder. Bitte schön.

Frau Glogger (BMS): Danke für die Gelegenheit, Herr Professor Hecken, die Diskussion kurz zusammenzufassen. Ich denke, wir haben heute insbesondere zwei Themen adressiert, zum

einen die Limitationen der vorgelegten indirekten Vergleiche und der berücksichtigten und nicht berücksichtigten Confounder, die aber doch im Zusammenspiel die deutlich gezeigten Effekte zum Gesamtüberleben nicht negieren. Das zweite Wesentliche ist das, was Ide-Cel für die Patienten im klinischen Alltag bedeutet und wie sich das Zusammenspiel von Wirksamkeit und Sicherheit hinsichtlich dieser erstmaligen therapiefreien Zeit übersetzen lässt und auch von den Klinikern dargestellt wurde.

Zusammengefasst: Aus unserer Sicht bietet Ide-Cel eine deutliche Verbesserung der Prognose für stark vorbehandelte Patienten im multiplen Myelom hinsichtlich des Gesamtüberlebens, einerseits mit einer Reduktion des Sterberisikos in den gezeigten indirekten Vergleichen von 55 bis 82 Prozent, hohen Ansprechraten und, wie wir heute auch gehört haben, einer guten Lebensqualität, die sich im Real Life zeigt. Zusätzlich – das haben wir auch diskutiert – stellt Ide-Cel eine Einmaltherapie dar, was erstmalig zu einer therapiefreien Zeit in der angesprochenen Zielpopulation führen kann, bei Patienten, die bereits mehrfach und schwer vorbehandelt sind.

In der Gesamtschau stellen die Effekte deutliche, bisher nicht erreichte Effekte dar, die aus unserer Sicht einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Glogger, herzlichen Dank an alle, die sich an der Diskussion beteiligt haben, insbesondere an Frau Weisel und Herrn Scheid. Wir können damit diese Anhörung beenden und werden das zu werten und zu wägen haben, was hier besprochen worden ist. Ich wünsche denjenigen, die uns verlassen, noch einen schönen Resttag. Herzlichen Dank.

Schluss der Anhörung: 12:08 Uhr