

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Idecabtagen vicleucel (Abecma)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus den ITCs auf der Basis der Studien KarMMa, CRB-401, NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007	15
Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen; deskriptive Gegenüberstellung der Ergebnisse zur Verträglichkeit aus den Studien KarMMa, CRB-401, MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3	18
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Forest Plot für die Zusammenfassung der ITC für das Gesamtüberleben 20

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AST	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCMA	B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen)
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor)
CD	Cluster of Differentiation
Co.	Compagnie
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d. h.	Das heißt
EEIG	Europäische Wirtschaftliche Interessenvereinigung (European Economic Interest Grouping)
EG	EU-Verordnung (Europäische Gemeinschaft)
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC-QLQ-MY20	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20
EPd	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason
ERRMM	Eligible RRMM
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HD-Dex	Hochdosiertes Dexamethason (High Dose Dexamethasone)
HR	Hazard Ratio

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, German Modification
Ide-Cel	Idecabtagen vicleucel
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITC	Indirekter Vergleich ohne Brückenkompator (in diesem Dossier vereinfachend als Indirect Treatment Comparison bezeichnet)
ITT	Intention-to-Treat
IMiD [®]	Immunmodulator
i.v.	Intravenös
KGaA	Kommanditgesellschaft auf Aktien
KI	Konfidenzintervall
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
n/N	Anzahl Patienten / Anzahl Patienten in der Analysepopulation
n. e.	Nicht erreicht
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
Pd	Pomalidomid + Dexamethason
PI	Proteasominhibitor
p. o.	Peroral
PS	Propensity Score
PSM	Propensity Score Matching
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PVd	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RRMM	Rezidiertes und/oder refraktäres Multiples Myelom
RWE	Real World Evidenz
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Standardised Mean Difference)
SUE	Schwerwiegendes UE

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
Vd	Bortezomib + Dexamethason
vs.	Versus
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	18.08.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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.	Nicht zutreffend.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation</p>		

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

Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel) ist eine autologe Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR) T-Zelltherapie, die zugelassen ist für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators (IMiD[®]), eines

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Proteasominhibitoren (PI) und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 20.02.2020 statt (Vorgangsnummer 2019-B-296).

Ide-Cel ist als Arzneimittel zur Behandlung für seltene Leiden in der Europäischen Union (EU) zugelassen. Am 20.04.2017 wurde der Orphan Drug Status (EU/3/17/1863) nach EU-Verordnung (Europäische Gemeinschaft (EG)) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) für Ide-Cel zur Behandlung des Multiplen Myeloms von der Europäischen Kommission erteilt und mit der Zulassung von Ide-Cel bestätigt.

Gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden.

Für Ide-Cel ist für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet daher keine zVT zu benennen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zur Beantwortung der Fragestellung werden sowohl die Ergebnisse der pivotalen Ide-Cel Studie KarMMa (BB2121-MM-001) als auch die Ergebnisse der für die Zulassung supportiv herangezogenen Studie CRB-401 berücksichtigt. Bei beiden Studien handelt es sich um nicht-vergleichende Studien. Somit erfolgte die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage mehrerer indirekter Vergleiche ohne Brückenkompator, die im Dossier vereinfachend als Indirect Treatment Comparisons (ITCs) bezeichnet werden.

Für die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität wurde die Evidenz

- der Studie CA089-003 (Ide-Cel vs. retrospektive Real World Evidenz (RWE) Studie NDS-MM-003),
- der Studie CA089-007 (Ide-Cel vs. prospektive RWE Studie PREAMBLE),
- sowie des ITC Ide-Cel vs. einer Kohorte aus der klinischen randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) OPTIMISMM (MM-007, Nachbeobachtungsphase)

herangezogen. Für die drei Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 liegen dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) patientenindividuelle Daten vor, anhand welcher geeignete Kohorten für einen ITC zum Vergleich der Wirksamkeitsprofile gegenüber Ide-Cel gebildet wurden. Diese für die ITCs gebildeten Kohorten werden als „Eligible RRMM“ (Eligible rezidiertes und/oder refraktäres Multiples Myelom, ERRMM) Kohorten bezeichnet und umfassen diejenigen Patienten der Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007, die die wesentlichen Einschlusskriterien der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 erfüllten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Endpunkte der Nutzenkategorie Verträglichkeit wurden deskriptive Vergleiche zwischen Ide-Cel und konventionellen Therapieoptionen auf der Basis

- einer Kohorte aus der RCT OPTIMISM (MM-007; erhoben während der Interventionsphase der klinischen Studie),
- einer Kohorte aus der RCT NIMBUS (MM-003),
- einer Kohorte aus der RCT ELOQUENT-3 (CA204-125)

durchgeführt.

Die Daten der oben aufgeführten RCT wurden aufgrund der besseren Vergleichbarkeit der Erhebungsstandards für unerwünschte Ereignisse innerhalb klinischer Studien im Vergleich zu RWE Studien herangezogen. Für diese RCT lagen dem pU ebenfalls patientenindividuelle Daten vor, sodass geeignete Kohorten für einen Abgleich des Sicherheitsprofils von Ide-Cel gegenüber konventionellen Therapieoptionen gebildet werden konnten.

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ide-Cel gegenüber den konventionellen Therapieoptionen und das abgeleitete Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene zusammengefasst.

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus den ITCs auf der Basis der Studien KarMMa, CRB-401, NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007

Nutzenkategorie	Ide-Cel vs. Konventionelle Therapieoptionen		Ausmaß des Zusatznutzens
	Median (in Monaten) [95 %-KI] Hazard Ratio [95 %-KI]	p- Wert ^c	
Mortalität: Gesamtüberleben^a (Hauptanalyse^d)			
KarMMa	23,3 [20,2; 32,1]	-	-
CRB-401	35,3 [24,3; n. b.]	-	-
CA089-003 (KarMMa vs. ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003)	n. e. [n. e.; n. e.] vs. 13,8 [12,2; 15,4] 0,45 [0,27; 0,75]	0,0021	erheblich
CA089-003 (CRB-401 vs. ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003)	n. e. [n. e.; n. e.] vs. 13,9 [13,1; 14,7] 0,34 [0,14; 0,81]	0,0153	
CA089-007 (KarMMa vs. ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE)	23,0 [19,6; 32,3] vs. 14,4 [5,3; 21,2] 0,35 [0,15; 0,78]	0,0103	
CA089-007 (CRB-401 vs. ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE)	35,3 [24,3; n. e.] vs. 16,2 [5,5; 21,2] 0,18 [0,06; 0,53]	0,0019	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie	Ide-Cel vs. Konventionelle Therapieoptionen		Ausmaß des Zusatznutzens
	Median (in Monaten) [95 %-KI] Hazard Ratio [95 %-KI]	p- Wert ^c	
Endpunkt Vergleich			
KarMMa vs. ERRMM Kohorte der Studie MM-007.	n. b. [17,9; n. b.] vs. 13,2 [6,1; 15,1] 0,36 [0,19; 0,68]	0,0017	
CRB-401 vs. ERRMM Kohorte der Studie MM-007	n. b. [17,0; n. b.] vs. 13,2 [6,1; 15,1] 0,18 [0,07; 0,43]	0,0002	
Morbidität: Symptomatik^b (EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-MY20)			
CA089-007 (KarMMa vs. ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE) In der Studie KarMMa zeigte sich nach der Behandlung mit Ide-Cel über den Beobachtungszeitraum eine klinisch relevante Verbesserung oder Stabilisierung ^e der mittleren Scorewerte der Symptomskalen beider Fragebögen, wobei bei Fatigue, Schmerz und den Krankheitssymptomen der Anteil der Patienten mit Verbesserung überwiegt. Lediglich bei einem geringen Anteil der Patienten zeigte sich ein Hinweis auf eine Verschlechterung der krankheits- bzw. möglichen therapieassoziierten Symptomatik nach Behandlung mit Ide-Cel. ^f			nicht quantifizierbar
Morbidität: Gesundheitszustand^b (EQ-5D VAS)			
CA089-007 (KarMMa vs. ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE) In der Studie KarMMa zeigte sich nach der Behandlung mit Ide-Cel über den Beobachtungszeitraum eine klinisch relevante Verbesserung oder Stabilisierung ^e der mittleren Scorewerte der EQ-5D VAS. Lediglich bei einem geringen Anteil der Patienten zeigte sich ein Hinweis auf eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes nach Behandlung mit Ide-Cel. ^f			nicht quantifizierbar
Morbidität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität^b (EORTC QLQ-C30)			
CA089-007 (KarMMa vs. ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE) In der Studie KarMMa zeigte sich nach Behandlung mit Ide-Cel über den Beobachtungszeitraum eine klinisch relevante Verbesserung oder Stabilisierung ^e der mittleren Scorewerte der Lebensqualitätsskalen beider Fragebögen. Lediglich bei einem geringen Anteil der Patienten zeigte sich ein Hinweis auf eine Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten nach Behandlung mit Ide-Cel. ^f			nicht quantifizierbar
Verträglichkeit			
siehe Tabelle 1-8			nicht quantifizierbar
Für die ITCs wurde für die Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 jeweils der Datenschnitt mit der längsten Nachbeobachtungsdauer herangezogen, sowie für die Studien KarMMa und CRB-401 der Datenschnitt, der die dazu vergleichbarste Nachbeobachtungsdauer aufwies. a: Die Auswertung der Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität erfolgte auf Basis des Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401, sowie der ERRMM Kohorte der Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007. b: Die Auswertung der Endpunkte der Nutzenkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität erfolgte auf Basis der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa sowie der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE. c: HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell (mit den Faktoren aus dem PS Verfahren als Kovariaten, die im Balance-Check eine SMD von > 0,2 aufwiesen) d: Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) Analyse			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie	Ide-Cel vs. Konventionelle Therapieoptionen		Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunkt Vergleich	Median (in Monaten) [95 %-KI] Hazard Ratio [95 %-KI]	p- Wert ^c	
<p>e: Stabilisierung bedeutet in diesem Zusammenhang, dass im Vergleich zu Baseline keine Veränderung auftrat.</p> <p>f: Die Rücklaufquoten der Ide-Cel behandelten Population der Studie KarMMA lagen bis einschließlich Monat zwei bei mindestens 70 % und weisen somit aussagekräftige Ergebnisse auf. Aussagen zur Symptomatik, Gesundheitszustand und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität im weiteren zeitlichen Verlauf sind nur eingeschränkt interpretierbar. Da die Rücklaufquoten für die EORTC Fragebögen und für den EQ-5D-Fragebogen in der Studie PREAMBLE bereits nach Indexdatum und auch im späteren Verlauf unter 50 % blieben, und somit ein indirekter Vergleich keine potenziell unverzerrte und valide Beurteilung der Ergebnisse zulässt, erfolgte eine Darstellung von longitudinalen Daten der Symptomatik, des Gesundheitsstatus und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; 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; ERRMM: Eligible RRMM; HR: Hazard Ratio; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n. b. nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PS: Propensity Score; RRMM: Rezidiertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz (Standardised Mean Difference); vs.: versus</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen; deskriptive Gegenüberstellung der Ergebnisse zur Verträglichkeit aus den Studien KarMMa, CRB-401, MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3

Nutzenkategorie								
Endpunkt	Anteil der Patienten mit Ereignis							
	Ide-Cel		Konventionelle Therapieoptionen					
	KarMMa	CRB-401	MM-007		MM-003		ELOQUENT-3	
	Ide-Cel	Ide-Cel	PVd	Vd	Pd	HD-Dex	EPd	Pd
Verträglichkeit ^a								
Patienten mit mindestens einem ...								
UE, n/N (%)	135/136 (99,3)	42/42 (100)	63/63 (100)	73/75 (97,3)	288/290 (99,3)	142/143 (99,3)	45/47 (95,7)	37/38 (97,4)
SUE, n/N (%)	99/136 (72,8)	33/42 (78,6)	59/63 (93,7)	53/75 (70,7)	256/290 (88,3)	122/143 (85,3)	32/47 (68,1)	19/38 (50,0)
UE CTCAE- Grad $\geq 3^b$, n/N (%)	134/136 (98,5)	40/42 (95,2)	40/63 (63,5)	31/75 (41,3)	187/290 (64,5)	79/143 (55,2)	35/47 (74,5)	30/38 (78,9)
<p>a: Die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgte auf Grundlage der jeweiligen Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401, und der jeweiligen gebildeten Kohorten zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studien MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3.</p> <p>b: Der Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms wurde nach dem überarbeiteten Graduierungssystem von Lee et al. (2014) beurteilt.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EPd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; HD-Dex: Hochdosiertes Dexamethason (High Dose Dexamethasone); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; PVd: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib + Dexamethason</p>								

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

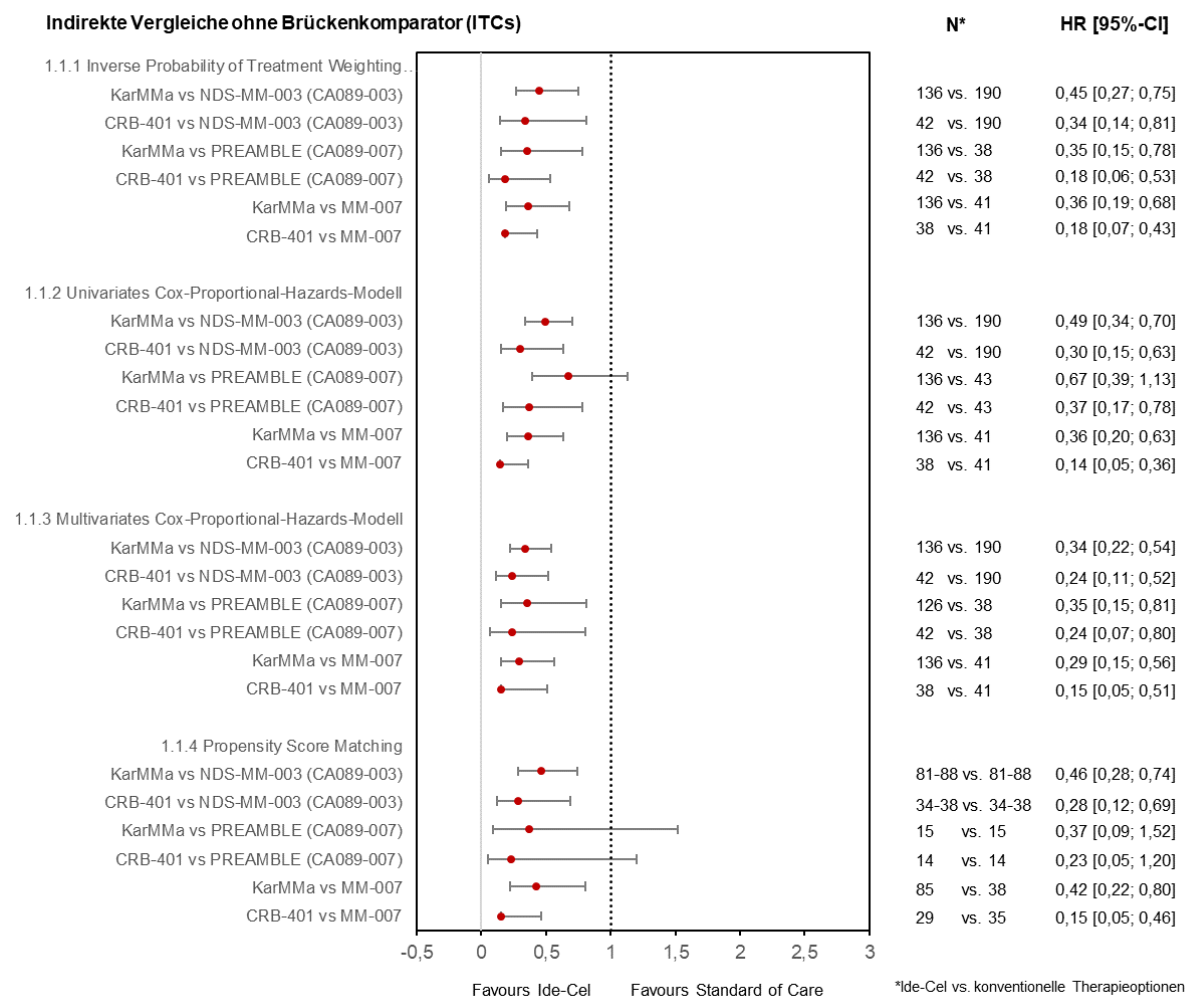


Abbildung 1: Forest Plot für die Zusammenfassung der ITC für das Gesamtüberleben

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); N: Anzahl Patienten; vs.: versus

Mortalität

Die Gesamtschau der ITC zum Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) zeigte auf der Basis der Hauptanalysen (für Confounder adjustierten Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) Analysen) für beide Ide-Cel Studien und über alle externen Vergleichskohorten hinweg jeweils einen erheblichen, statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen. Für alle Hauptanalysen der durchgeführten ITC nach konnten signifikante Effekte mit Hazard Ratios (HR) zwischen 0,18 und 0,45 beobachtet werden. Unter Berücksichtigung der Hauptanalysen reduzierte sich das Sterberisiko nach Behandlung mit Ide-Cel um 55 % bis 82 % (siehe Abbildung 1). Die konsistenten, signifikanten Effekte wiesen eine Größenordnung auf, die Verzerrungen, zu denen es aufgrund potenziell unbekannter Confounder kommen kann, ausschließen und interpretierbare Schätzungen des Effekts erlauben (siehe Rapid Report (Version 1.0) des Instituts für Qualität und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesens (IQWiG) aus dem Jahr 2020 zum Konzept für Anwendungsbegleitende Datenerhebung Onasemnogen-Abepravovec).

In der Gesamtschau lieferten die durchgeführten Sensitivitätsanalysen der verwendeten Methoden (naive Vergleiche, multivariate Regression, Propensity Score Matching (PSM)) konsistente Ergebnisse, auch in Bezug auf die Größe des geschätzten Effekts. Für die Sensitivitätsanalysen zeigte sich eine Reduktion des Sterberisikos um 33 % bis 86 % mit Ide-Cel gegenüber konventionellen Therapieoptionen, was die Robustheit der Hauptanalyse bestätigt (siehe Abbildung 1).

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Analysen des Gesamtüberlebens ist mittels Forest Plot in Abbildung 1 dargestellt und zeigt die Robustheit des Effektschätzers gegenüber methodischen Variationen und gegenüber Variationen hinsichtlich der verwendeten Studien auf beiden Seiten des ITC (Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen). Die Konsistenz der Ergebnisse auch in Bezug auf die Größenordnung der beobachteten Effekte belegen einen Zusatznutzen für das Gesamtüberleben, der in seinem Ausmaß als **erheblich** einzustufen ist. In diesem Anwendungsgebiet mit stark vorbehandelten Patienten stellt dies eine bislang durch konventionelle Therapieoptionen nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens dar und führt somit zu einer erheblichen Verbesserung der Prognose für stark vorbehandelte Patienten mit Multiplem Myelom.

Morbidität

Zusammenfassend ist in der Studie KarMMA ab dem ersten Monat nach der Infusion mit Ide-Cel anhand der Symptomskalen der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) primär eine klinisch relevante Verbesserung oder Stabilisierung, d. h. keine Veränderung zu Baseline, der krankheitsbedingten Symptomatik sowie eine Erhaltung des Gesundheitszustands, erhoben mittels der Visuellen Analog Skala des EuroQol 5 Dimensions Fragebogens (EQ-5D VAS) zu erkennen. Vor dem Hintergrund der progredienten Erkrankung ist dies als positiv zu werten und wird folglich als ein Zusatznutzen eingestuft, der in seinem Ausmaß jedoch nicht zu quantifizieren ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gleiches gilt für die Beurteilung des Zusatznutzens, für den vom Patienten selbst berichteten Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die über den EORTC Fragebogen erhoben wurde. Die überwiegende Mehrheit der Patienten in der Studie KarMMA berichteten ab dem ersten Monat nach der Infusion mit Ide-Cel, dass sich ihre Lebensqualität sowie ihr körperlicher, sozialer, emotionaler und kognitiver Funktionsstatus, gemessen anhand der EORTC Skalen, im zeitlichen Verlauf gegenüber der Ausgangssituation zu Baseline klinisch relevant verbesserten oder stabil blieben. Vor dem Hintergrund der progredienten Erkrankung und der Therapieziele im vorliegenden Anwendungsgebiet ist dies als positiv zu werten und wird folglich als Zusatznutzen eingestuft, der in seinem Ausmaß nicht zu quantifizieren ist.

Verträglichkeit

Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE) traten im vergleichbaren Ausmaß bei der Mehrheit der Patienten (95,7 % bis 100 %) über alle Kohorten und Therapieoptionen auf. Nach der Therapie mit Ide-Cel traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) mit einer Inzidenz von 72,8 % bzw. 78,6 % in der Studie KarMMa bzw. in der Studie CRB-401 auf und lagen damit im mittleren Bereich im Vergleich zu den herangezogenen konventionellen Therapieoptionen. Bei 99,2 % der Patienten in der Studie KarMMa und 97,4 % der Patienten in der Studie CRB-401 traten UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3 auf. 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 und treten auch bei konventionellen Therapieoptionen auf.

Insbesondere das Zytokin-Freisetzungssyndrom und die Neurotoxizität stellen CAR-T-Zelltherapie spezifische Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, UESI) dar und traten unabhängig vom Schweregrad in den Studien KarMMa und CRB-401 bei $> 70,0$ % der Patienten in der Ide-Cel behandelten Population auf. In beiden Ide-Cel Studien wurden sowohl das Zytokin-Freisetzungssyndrom als auch die Neurotoxizitäten mehrheitlich als nicht schwer klassifiziert.

In der Zusammenschau zeigte sich für Ide-Cel ein für eine CAR-T-Zelltherapie erwartbares, bekanntes und handhabbares Sicherheitsprofil, welches CAR-T-Zelltherapie charakteristische Nebenwirkungen umfasst, die sich primär auf einen begrenzten Zeitraum nach der Infusion von Ide-Cel beschränken und reversibel sind.

Die deskriptiven Vergleiche stellen die beste verfügbare Evidenz hinsichtlich der Vergleiche der Verträglichkeit dar, sind aufgrund des deskriptiven Charakters und aufgrund von Unterschieden in den Patientencharakteristika zwischen den Kohorten der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 und den gebildeten Kohorten zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studien MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Anhand der deskriptiven Vergleiche können in der Folge nur eingeschränkt Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber konventioneller Therapieoptionen getroffen werden.

Zusammenfassend lässt sich auf der Basis der vorgelegten Evidenz der Zusatznutzen von Ide-Cel in seinem Ausmaß quantifizieren. Für Ide-Cel zeigte sich für erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapie, einschließlich eines IMiD[®], eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, gegenüber konventionellen Therapieoptionen in der patientenrelevanten Endpunktkategorie

- **Mortalität:** eine erhebliche, bisher nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens auf Basis statistisch signifikanter Vorteile gegenüber konventioneller Therapieoptionen,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- **Morbidität:** insgesamt eine klinisch relevante Stabilisierung oder Verbesserungen der krankheitsbezogenen Symptome und des Gesundheitszustandes, basierend auf den Ergebnissen longitudinaler Erhebungen patientenberichteter Endpunkte aus der Studie KarMMa,
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:** insgesamt eine klinisch relevante Stabilisierung oder Verbesserung auf den EORTC-Lebensqualitäts- und Funktionsskalen
- **Verträglichkeit:** ein für eine CAR-T-Zelltherapie erwartbares und bekanntes Sicherheitsprofil mit unerwünschten Ereignissen, die insgesamt gut handhabbar waren.

In der Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse ergibt sich ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen für Ide-Cel gegenüber den konventionellen Therapieoptionen.

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

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

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

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

Trotz der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen stellt das Multiple Myelom aufgrund seiner Komplexität und zytogenetischen Heterogenität weiterhin eine nicht heilbare Erkrankung dar. Selbst nach einer Komplettremission treten im Laufe der Erkrankung unweigerlich Rezidive auf, die eine Vielzahl von Therapielinien erfordern, um die Krankheitsaktivität zu kontrollieren. Mit fortschreitender Erkrankung nimmt die Tiefe und Dauer des Ansprechens auf die Therapie 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.

Patienten in der Zielpopulation von Ide-Cel, mit rezidiertem Multiplen Myelom, deren Erkrankung refraktär auf bestehende Therapieoptionen ist, haben nach wie vor eine schlechte Prognose. Es handelt sich demnach um Patienten mit schwer behandelbarem Multiplen Myelom, deren Erkrankung trotz der bisher verfügbaren therapeutischen Optionen fortschreitet und alternative Therapieoptionen häufig weitestgehend ausgeschöpft sind. Das Fortschreiten der Erkrankung geht mit einer extrem schlechten Prognose; d. h. mit einer stark verminderten Ansprechrate, einer kürzeren Ansprechdauer und einem kurzen Überleben einher sowie mit einer Minderung der Lebensqualität .

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die Zulassung neuer Wirkstoffe hat zu einer deutlichen Verbesserung der Therapie des Multiplen Myeloms geführt. Die Prognose für Myelom-Patienten, die mit den Wirkstoffklassen der IMiD[®], PI und einem Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden, und refraktär auf die letzte Therapielinie sind, bleibt jedoch äußerst ungünstig. Daten aus klinischen Studien und dem klinischen Behandlungsalltag zeigen, dass weniger als ein Drittel (26 % – 32 %) der stark vorbehandelten Patienten auf die Therapie anspricht und höchstens 3 % eine komplette Remission erreichen. Die mediane progressionsfreie Zeit liegt aktuell bei drei bis vier Monaten, das mediane Gesamtüberleben bei ca. neun bis 15 Monaten. Mehrfach rezidierte Patienten weisen zudem oft ungünstige Krankheitsfaktoren auf, die zu einer aggressiven und therapieresistenten Ausprägung des Myeloms führen. Für diese schwer zu behandelnden Patienten ist die Prognose besonders schlecht. Daher besteht ein hoher Bedarf nach einer neuartigen Therapie, die bei dreifach-refraktären Patienten erneut zu einem tiefen und andauernden Ansprechen führt und damit das Überleben unter Erhaltung der Lebensqualität und unter handhabbaren Nebenwirkungen deutlich verlängern kann.

Ide-Cel ist die erste CAR-T-Zelltherapie zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms. Der neuartige Wirkmechanismus ermöglicht eine hohe Wirksamkeit bei Patienten in allen Stadien der Erkrankung, ungeachtet der klonalen Heterogenität des Tumors. Somit kann gerade bei stark vorbehandelten Patienten mit bestehenden Therapieresistenzen, bei denen konventionelle Therapien nicht wirksam sind, ein neues tiefes und langanhaltendes Ansprechen erreicht werden. Gleichzeitig kann Ide-Cel mit nur einer Infusion eine langanhaltende therapiefreie Zeit und damit eine klinisch relevante Verbesserung oder Erhaltung der Lebensqualität sowie eine mit konventionellen Therapieoptionen bisher nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens erreichen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, 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.	1.029 – 1.059
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, 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.	Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen 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.	Beträchtlich	1.029 – 1.059
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, 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.	351.210,84 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, 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.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die Abecma-Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal eingeleitet und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen besitzt und das in der Anwendung von Abecma und im Management von Patienten, die mit Abecma behandelt werden, geschult ist.

Abecma muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden.

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

Dosierung und Art der Anwendung

Abecma ist nur zur autologen Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Herstellung und Freigabe von Abecma dauern üblicherweise etwa vier bis fünf Wochen.

Die Behandlung besteht aus einer Einzeldosis zur Infusion, welche eine Dispersion von lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen in einem oder mehreren Infusionsbeuteln umfasst. Die Zieldosis beträgt 420×10^6 lebensfähige CAR-positive T-Zellen innerhalb eines Bereichs von 260 bis 500×10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen.

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)

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

Abecma ist zwei Tage bis maximal neun Tage nach Abschluss der LDC zu verabreichen. Die Verfügbarkeit von Abecma muss vor Beginn der LDC bestätigt sein. Bei einer Verzögerung von mehr als vier Wochen zwischen dem Abschluss der LDC und der Infusion sollte der Patient vor Erhalt von Abecma erneut mit einer LDC behandelt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Prämedikation***

Um das Risiko von Infusionsreaktionen zu minimieren, sollte der Patient etwa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Abecma mit Paracetamol (500 mg bis 1.000 mg p. o.) und Diphenhydramin (12,5 mg i.v. oder 25 mg bis 50 mg p. o.) oder einem anderen H1-Antihistaminikum vorbehandelt werden.

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

Überwachung nach der Infusion

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

Art der Anwendung

Abecma ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthält besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Abecma u. a. in Bezug auf Gründe für einen Aufschub der Behandlung, autologe Anwendung, Begleiterkrankungen, Pathologie des zentralen Nervensystems, vorherige allogene Stammzelltransplantation, vorherige Behandlung mit einer gegen B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen, BCMA) gerichtete Therapie, CRS, neurologische Nebenwirkungen, länger anhaltende Zytopenie sowie Infektionen und febrile Neutropenie.