

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ergebnisse

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

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

Vom pU vorgelegte Evidenz

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

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

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

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

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

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

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

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

Vorgehen des pU

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

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung

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

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

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

Anmerkungen zu den Endpunkten der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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

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

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

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

Anmerkungen zu den Endpunkten der Nebenwirkungen

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

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

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

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

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