

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Idecabtagen vicleucel
Neubewertung Orphan > 30 Mio: Multiples
Myelom, mind. 3 Vortherapien;
neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom,
mind. 2 Vortherapien**

Berlin, den 22. Juli 2024

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Idecabtagen vicleucel (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien; neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1816,
Multiples Myelom, ≥ 2 Vortherapien

Auftrag: A24-35, Version 1.0, Stand: 27.06.2024:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7588/2024-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Idecabtagen-vicleucel_D-1057.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2024-04-01-D-1057:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1068/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	5
Eingereichte Daten	6
Mortalität: Gesamtüberleben („Overall Survival“, OS).....	8
PFS	8
Ansprechrate.....	8
Gesamtansprechen	8
Komplettes Ansprechen (CR) oder besser	8
Negativität für minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD): Sensitivität von 10-5 kernhaltigen Zellen.....	8
UE.....	8
Schwerwiegende UE	8
Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3)	8
Therapieabbruch wegen UE	8
UE Grad 5 CTCAE (Tod).....	9
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	9
Fazit	9
Literaturverzeichnis	9

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Idecabtagen vicleucel (IDV) ist eine neuartige Therapie, bei der „Chimeric Antigen Receptor“(CAR)-T-Zellen verabreicht werden, wobei der CAR gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) gerichtet ist. Dieses wird an der Oberfläche von normalen und malignen Plasmazellen exprimiert. Der antigenspezifische CAR enthält eine Anti-BCMA-scFv-Domäne zur antigenspezifischen Erkennung, eine Transmembrandomäne, eine CD3-Zeta-T-Zell-Aktivierung-Domäne und eine 4-1BB-kostimulatorische Domäne. Antigenspezifische Aktivierung von IDV führt zu CAR-positiver T-Zell-Proliferation, Zytokinsekretion und nachfolgender zytolytischer Abtötung von BCMA-exprimierenden Zellen.

IDV ist zugelassen für die Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms (MM) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (1).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom (MM), die zwei bis drei Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; die Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper	<p>eine patientenindividuelle Therapie^b unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason • Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason • Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason • Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason • Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason • Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason • Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason • Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason • Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason • Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^{c,d} • Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason^{d,e} • Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason <p>unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien</p>
2	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem MM, die mindestens vier Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; die Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper	<p>eine patientenindividuelle Therapie^b unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason • Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason • Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason • Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason • Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason • Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason • Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason • Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
		<ul style="list-style-type: none"> • 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 Prednison 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>

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).

b. Gemäß G-BA stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie des MM 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.

c. nur für Patientinnen und Patienten, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind

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.

e. nur für Patientinnen und Patienten, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind

f. nur für mind. doppelt-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplett-Therapie nicht geeignet ist

g. nur für mind. dreifach-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplett- oder Duplett-Therapie nicht geeignet ist

h. Gemäß G-BA soll die Nicht-Eignung einer Triplett- bzw. Duplett-Therapie anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet werden.

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 ZVT erachtet.

CD: Cluster of Differentiation; CR: komplettes Ansprechen; PR: partielles Ansprechen; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen

Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.

Eingereichte Daten

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) reichte Daten aus der Studie KarMMa-3 (2, 3) ein.

Es handelt sich um eine noch laufende, multizentrische, multinationale, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Studie der Phase III zum Vergleich einer Therapie mit IDV gegen eine patientenindividuelle Therapie, ausgewählt aus 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 MM nach zwei bis vier Vortherapien.

Insgesamt wurden 386 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit IDV (N = 254) oder einer Vergleichstherapie (VGL-Arm) unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (N = 132) randomisiert. Insgesamt hatten 261 (68 %) Patientinnen und Patienten zwei bis drei sowie 125 (32 %) Patientinnen und Patienten vier vorangegangene Therapien. Ein Therapiewechsel von dem VGL-Arm in den IDV-Arm (Crossover) war möglich.

Primärer Endpunkt der Studie KarMMA-3 war das progressionsfreie Überleben („progression-free survival“; PFS).

Allerdings wurden in der Studie KarMMA-3 die Patientinnen und Patienten danach stratifiziert, ob sie zwei Vortherapien, oder drei bis vier Vortherapien erhalten hatten, während der G-BA in Fragestellung 1 Patientinnen und Patienten nach zwei bis drei Vortherapien und in Fragestellung 2 Patientinnen und Patienten nach vier Vortherapien einschließt. Da der pU keine geeigneten Daten zu diesen Teilpopulationen (zwei oder drei vs. vier Vortherapien) eingereicht hat, sind aus Sicht des IQWiG die eingereichten Daten nicht für dieses Verfahren relevant: „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 Wirkstoff-kombinationen 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.“ (IQWiG Dossierbewertung, S. I-28). [IQWiG Dossierbewertung, S. I.28]

Des Weiteren bestehen in den beiden Therapiearmen ungleiche Behandlungszeiträume, die eine Beurteilung der erhobenen Daten zu Morbidität (Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität) und unerwünschten Ereignissen (UE) erschweren: „In der Studie KarMMA-3 unterscheiden sich die Behandlungsschemata zwischen den Studienarmen. Während die Therapie im Kontrollarm unmittelbar nach der Randomisierung eingeleitet werden kann, müssen im Vorfeld der Behandlung mit Idecabtagen vicleucel Vorbereitungen vor der Applikation des patientenindividuell hergestellten CAR-T-Zell-Präparats erfolgen, die eine Leukapherese, eine optionale Brückentherapie und eine Chemotherapie zur Lymphozyten-depletion umfassen.“ (IQWiG Dossierbewertung, S. I-29). [IQWiG Dossierbewertung, S. I.29]

Das IQWiG kritisiert weiterhin die Analyse der Daten zur Morbidität als Ereigniszeitanalyse mit der Operationalisierung Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, anstatt wie ursprünglich vorgesehen bis zur erstmaligen, bestätigten und dauerhaften Verschlechterung sowie zur erstmaligen, bestätigten und dauerhaften Verbesserung (IQWiG Dossierbewertung, S. I-30). [IQWiG Dossierbewertung, S. I.30] Die AkdÄ teilt die Kritik des IQWiG und sieht die Ereigniszeitanalysen zur Morbidität als nicht geeignet an, um einen Zusatznutzen abzuleiten. Eine statistische Auswertung der kumulativen Inzidenzen der dauerhaften Verschlechterung oder Verbesserung wäre notwendig gewesen.

Wegen der Inkongruenz zwischen Stratifizierung in der KarMMa-3 Studie und den Fragestellungen des G-BA werden im Folgenden die Daten der Gesamtpopulation der Studie KarMMa-3 betrachtet.

Mortalität: Gesamtüberleben („Overall Survival“, OS)

Mediane Ereigniszeit in Monaten

- IDV-Arm 41,36 vs. VGL-Arm 37,95 (Hazard Ratio (HR) 1,012; $p = 0,5287$)

PFS

Mediane Ereigniszeit in Monaten

- IDV-Arm 12,85 vs. VGL-Arm 4,80 (HR 0,512; $p < 0,0001$)

Ansprechrare

Patientinnen und Patienten mit Ereignis

Gesamtansprechen

- IDV-Arm 181/254 (71,3 %) vs. VGL-Arm 56/132 (42,4 %) (Odds Ratio (OR) 3,445; $p < 0,0001$)

Komplettes Ansprechen (CR) oder besser

- IDV-Arm 111/254 (43,7 %) vs. VGL-Arm 7/132 (5,3 %) (OR 15,142; $p < 0,0001$)

Negativität für minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD): Sensitivität von 10-5 kernhaltigen Zellen

Patientinnen und Patienten mit mindestens CR

- IDV-Arm 57/254 (22,4 %) vs. VGL-Arm 1/132 (0,8 %) (OR 41,990; $p < 0,0001$)

UE

kumulative Inzidenzen

Schwerwiegende UE

- IDV-Arm 139/249 (55,8 %) vs. VGL-Arm 78/126 (61,9 %)

Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3)

- IDV-Arm 236/249 (94,8 %) vs. VGL-Arm 120/126 (95,2 %)

Therapieabbruch wegen UE

- IDV-Arm 3/249 (1,2 %) vs. VGL-Arm 8/126 (6,3 %)

Die Daten hierzu sind nur eingeschränkt beurteilbar, da im IDV-Arm ein Abbruch nur während der kurzen Akuttherapiephase möglich war.

UE Grad 5 CTCAE (Tod)

- IDV-Arm 36/250 (14 %) vs. VGL-Arm 8/126 (6 %)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die Mortalität in der Gesamtpopulation ist annähernd gleich; die OS-Kurve verläuft fast überlappend. Ein Einfluss der hohen „Crossover“- bzw. Therapiewechselrate (56 %, Median 8,1 Monate nach Randomisierung) auf die OS-Daten ist möglich, aber statistisch nicht belegt.

Im IDV-Arm bestehen deutlich höhere Raten für Remissionen, komplette Remissionen und MRD-Negativität sowie deutlich längeres PFS. Die Ereigniszeitanalysen zur Symptomatik erlauben wegen des späteren Therapiebeginns im IDV-Arm keine zielführende Interpretation. Es besteht derzeit kein Anhaltspunkt für ein kuratives Potenzial einer CAR-T-Zelltherapie beim MM.

Bei der Betrachtung der eingereichten Daten zur Gesamtpopulation der Studie KarMMa-3 ist ersichtlich, dass der deutliche Vorteil von IDV in der Ansprechrate (inklusive MRD-Negativität) und PFS nicht zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des OS geführt hat. Deshalb wäre eine erneute Vorlage der Überlebensdaten nach längerer Nachbeobachtung notwendig, um zu ermitteln, ob IDV einen Zusatznutzen in dieser Hinsicht bietet. Immerhin zeigt sich bei den adjustierten OS-Analysen ein Trend zugunsten von IDV (Modul 4B, S. 107 ff.). [Dossier pU, Modul 4B, S. 107 ff.]

Die eingereichten Daten zur Morbidität sind, wie oben beschrieben, nicht geeignet einen Zusatznutzen abzuleiten.

Auffällig ist bei den UE der Anteil an tödlich verlaufenden Nebenwirkungen, der mit 14 % im IDV-Arm mehr als doppelt so hoch war wie im VGL-Arm (2, 4).

Aus Sicht der AkdÄ ist für IDV zum jetzigen Zeitpunkt in keiner der beiden Fragestellungen ein Zusatznutzen belegt. Es wird deshalb empfohlen, den Beschluss auf zwei Jahre zu befristen und nach Einreichung von Langzeitdaten zum OS und geeigneten Daten zu den Teilpopulationen eine erneute Bewertung vorzunehmen.

Fazit

Für Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem MM, die sowohl zwei bis drei (Fragestellung 1) als auch mindestens vier (Fragestellung 2) Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper) ist für Idecabtagen vicleucel ein **Zusatznutzen nicht belegt**. Es wird empfohlen den Beschluss auf zwei Jahre zu befristen

Literaturverzeichnis

1. Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation „Abecma® 260-500 x 106 Zellen Infusionsdispersion“. Stand: März 2024; 2024.
2. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK et al. Ide-cel or standard regimens in relapsed and refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2023; 388(11):1002–14. doi: 10.1056/NEJMoa2213614.

3. Delforge M, Patel K, Eliason L, Dhanda D, Shi L, Guo S et al. Health-related quality of life in patients with triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma treated with idecabtagene vicleucel or standard regimens: patient-reported outcomes from the phase 3, randomised, open-label KarMMa-3 clinical trial. *Lancet Haematol* 2024; 11(3):e216-e227. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00005-X.
4. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK et al. Ide-cel or standard regimens in relapsed and refractory multiple myeloma (Supplement). *N Engl J Med* 2023; 388(11):1002-14. doi: 10.1056/NEJMoa2213614.