

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Axicabtagen-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres
Lymphom, nach ≥ 3 Vortherapien)

Vom 21. Dezember 2023

Inhalt

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1. | Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung | 2 |
| 2.1 | Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 4 |
| 2.1.1 | Zugelassenes Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta) gemäß Fachinformation | 4 |
| 2.1.2 | Zweckmäßige Vergleichstherapie | 4 |
| 2.1.3 | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 10 |
| 2.1.4 | Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses..... | 14 |
| 2.1.5 | Kurzfassung der Bewertung | 14 |
| 2.2 | Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 15 |
| 2.3 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 15 |
| 2.4 | Therapiekosten | 16 |
| 2.5 | Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können | 25 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung | 28 |
| 4. | Verfahrensablauf | 28 |

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Abs. 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung.

Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta) wurde am 1. Dezember 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 21. Juni 2022 hat Axicabtagen-Ciloleucel die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Yescarta zur Behandlung des rezidierten oder refraktären (r/r) folliculären Lymphoms (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. November 2022 fristgerecht das Dossier nach Maßgabe des § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Yescarta hat am 1. Dezember 2022 die Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro überschritten und wurde bisher nicht unter Vorlage der Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet. Mit Beschluss vom 2. Februar 2023 wurde das Verfahren zeitlich befristet ausgesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 2. Februar 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze aufgefordert, zum 1. Juli 2023 Nachweise nach Satz 3 Nummer 2 und 3 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen abweichend von § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht am 30. Juni 2023 zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel mit dem neuen Anwendungsgebiet: „Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem (r/r) folliculärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.“ das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucl (Yescarta) gemäß Fachinformation

Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) folliculärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.12.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab,
- Rituximab Monotherapie,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucl

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen für die Behandlung des folliculären Lymphoms (Grade 1 bis 3a) folgende Wirkstoffe zur Verfügung:

Arzneimittel mit expliziter Zulassung für die Behandlung des (rezidierten oder refraktären) folliculären Lymphoms: Duvelisib, Ibritumomab-Tiuxetan, Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Lenalidomid, Obinutuzumab, Rituximab, Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel. Bezüglich der Wirkstoffe Interferon alfa-2a, Duvelisib und Ibritumomab-Tiuxetan ist dabei anzumerken, dass diese in Deutschland gegenwärtig außer Vertrieb sind.

Das folliculäre Lymphom ist den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zuzuordnen. Eine Zulassung für die Therapie der indolenten Non-Hodgkin-Lymphome weisen die Zytostatika Bendamustin, Bleomycin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Etoposid, Methotrexat, Mitoxantron, Trofosamid, Vinblastin und Vincristin; sowie die Glukokortikoide Dexamethason, Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison auf.

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und folliculärer Lymphome Grad 3b.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen sind im Anwendungsgebiet des folliculären Lymphoms grundsätzlich eine Strahlentherapie, eine autologe Stammzelltransplantation und eine allogene Stammzelltransplantation zu nennen.
- zu 3. Es liegen im Anwendungsgebiet des folliculären Lymphoms folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V vor:
- Obinutuzumab (Beschluss vom 4. November 2021)
 - Idelalisib (Beschluss vom 19. März 2015)
 - Duvelisib (Beschluss vom 21. Juli 2022)
 - Tisagenlecleucel (Beschluss vom 1. Dezember 2022)
 - Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022)

Des Weiteren besteht ein Beschluss zu Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use):

- Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-Non-Hodkin-Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Die auf dieser Informationslage bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Folgenden weiter erläutert.

Zunächst wird darauf hingewiesen, dass unabhängig davon, dass das folliculäre Lymphom mit Grad 3b von dem zugelassenen Anwendungsgebiet formal umfasst ist, sich die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf das rezidierte oder refraktäre folliculäre Lymphom der Grade 1 bis 3a bezieht. Dies ist dadurch begründet, dass das folliculäre Lymphom vom Grad 3b gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet und analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) behandelt wird. Zudem wurden Patientinnen und Patienten mit folliculärem Lymphom vom Grad 3b in der Studie ZUMA-5 nicht untersucht. Axicabtagen-Ciloleucel weist eine separate Zulassung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie auf. Zudem wird dieses Vorgehen durch

die neue WHO-Klassifikation 2022² zu lymphoiden Tumoren unterstützt, die mit der neuen Bezeichnung „follikuläre großzellige Lymphome“ die ehemals als „follikuläres Lymphom mit Grad 3b“ bezeichnete Entität von den klassischen follikulären Lymphomen (Grad 1 bis 3a) abgrenzt.

Darüber hinaus wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.

Weiter wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.

Sowohl den vorliegenden aktuellen Leitlinien als auch den schriftlichen Ausführungen der wissenschaftlich- medizinischen Fachgesellschaften ist zu entnehmen, dass keine Standardtherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht. Stattdessen wird auf eine patientenindividuelle Therapie, welche sich an verschiedenen Faktoren (u. a. Vortherapie, Zeit bis zum Rezidiv und Komorbiditäten) orientiert, abgestellt. In den vorliegenden aktuellen Leitlinien werden verschiedene Therapieoptionen zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphoms genannt.³

Aus den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren geht hervor, dass, insbesondere für Patientinnen und Patienten, die entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet bereits mehrfach rezidiert sind, die Rituximab-haltigen Chemoimmuntherapien in der Regel eine untergeordnete Rolle spielen, da diese bereits in früheren Behandlungslinien zur Rezidivbehandlung eingesetzt worden sind. Aus den aktuellen Leitlinien zur Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet geht darüber hinaus hervor, dass Obinutuzumab-haltige Induktions- und Erhaltungstherapien bei Patientinnen und Patienten mit Rituximab-refraktärem follikulärem Lymphom eingesetzt werden sollten, so dass davon ausgegangen wird, dass entsprechende Obinutuzumab-haltige Therapien auch in späteren Rezidiven eine geeignete Therapieoption darstellen können. In Bezug auf die Chemoimmuntherapien wird daher Obinutuzumab, das in Kombination mit Bendamustin als Induktionstherapie mit anschließender Obinutuzumab-Erhaltungstherapie zugelassen ist, als Therapieoption für die patientenindividuelle Therapie bestimmt.

Ist eine Chemoimmuntherapie nicht angezeigt, insbesondere bei älteren oder komorbiden Patientinnen und Patienten, so kann in der rezidierten Therapiesituation zudem eine Monotherapie mit Rituximab durchgeführt werden.

In den aktuellen Leitlinien wird zudem auch auf weitere Therapieoptionen abgestellt: Sind die Patientinnen und Patienten nach Chemoimmuntherapie refraktär oder nur kurz in Remission, kommt die Kombination von Lenalidomid und Rituximab in Frage.

2 Allaggio R., Amador C.; Anagnostopoulos I.; The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms; Leukemia (2022)

3 Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit follikulärem Lymphom 2020.

In den vorliegenden aktuellen Leitlinien wird für die rezidierte / refraktäre Therapiesituation weiterhin die Möglichkeit einer Hochdosistherapie mit nachfolgender allogener Stammzelltransplantation genannt. Unter Berücksichtigung des vorliegenden Anwendungsgebietes nach drei oder mehr Vortherapien kann allerdings davon ausgegangen werden, dass eine allogene Stammzelltransplantation in der Regel nicht in Betracht kommt und nur in Einzelfällen angezeigt ist. Dies ging auch aus den eingebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungs-verfahren hervor.

Entsprechend den Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren stellen Behandlungen mit CAR-T-Zellen sowie mit bispezifischen Antikörpern relevante Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet (Follikuläres Lymphom, nach ≥ 3 Therapielinien) dar.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben dem bewertungsgegenständlichen Axicabtagen-Ciloleucel die CAR-T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel sowie der bispezifische Antikörper Mosunetuzumab zugelassen.

Für Tisagenlecleucel (Beschluss vom 1. Dezember 2022) und Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022) wurde im Rahmen von Orphan-Drug-Bewertungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Die Geltungsdauer des Beschlusses zu Tisagenlecleucel ist befristet bis zum 1. September 2028.

Unter Berücksichtigung der Empfehlungen aus aktuellen Leitlinien und der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zum Stellenwert der CAR-T-Zellen und der bispezifischen Antikörper in der Versorgung, werden Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab als Behandlungsoptionen für die patientenindividuelle Therapie bestimmt.

Insgesamt wird vom G-BA für die vorliegende Therapiesituation für das benannte Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab,
- Rituximab Monotherapie,
- Tisagenlecleucel,
- Mosunetuzumab

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin,
- CHOP,
- CVP,
- Chlorambucil,
- Cyclophosphamid,
- MCP,
- FCM + Rituximab

jeweils gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie;

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab,
- Rituximab Monotherapie
- [90Y]-radiomarkierte Ibritumomab-Tiuxetan

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel unter den Auswirkungen des Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsbarkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht.

Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären folliculären Lymphoms nach drei oder mehr systemischen Therapien nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.

Mit dem Inkrafttreten des ALBVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen.

In Anbetracht dessen, dass für die vorliegende Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kam, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des

ALBVVG erforderlich. Diese betraf einige der benannten Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien.

Diesbezüglich ging aus den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren jedoch hervor, dass insbesondere für Patientinnen und Patienten, die entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet bereits mehrfach rezidiert sind, die Rituximab-haltigen Chemoimmuntherapien in der Regel eine untergeordnete Rolle spielen, da diese bereits in früheren Behandlungslinien zur Rezidivbehandlung eingesetzt worden sind.

Die Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien, mit Ausnahme von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, werden daher nicht mehr als Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zudem wurden unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren neuere Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ergänzt.

Vor diesem Hintergrund wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.

Infolge dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab- Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab Monotherapie, Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab als geeignete Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet. Daher wird der Beschluss zeitlich befristet. Durch die Befristung wird dem pharmazeutischen Unternehmer ermöglicht, geeignete Auswertungen, welche der mit dem vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, vorzulegen.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel wie folgt bewertet:

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem folliculärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiertem/refraktärem folliculärem Lymphom legte der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen, einarmigen Phase II-Studie ZUMA-5 und der retrospektiven Studie SCHOLAR-5 vor.

Studie ZUMA-5

Bei der Studie ZUMA-5 handelt es sich um eine noch laufende, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit indolentem Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom, wobei der histologische Subtyp beschränkt war auf das folliculäre Lymphom vom Grad 1, 2 oder 3a oder das Marginalzonen-Lymphom (gemäß WHO-Klassifikation 2016).

Die Studie ZUMA-5 begann im Juni 2017 und wird an Studienzentren in Nordamerika und Frankreich durchgeführt.

Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom des histologischen Grads 3b oder mit transformiertem follikulärem Lymphom bzw. transformiertem Marginalzonenlymphom waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Die Patientinnen und Patienten mussten eine refraktäre oder rezidierte Erkrankung nach mindestens 2 vorausgegangenen Therapien, einschließlich eines monoklonalen Anti-CD20-Wirkstoffs in Kombination mit einer alkylierenden Substanz aufweisen.

Vor der Behandlung waren in der Studie Vorbereitungen zur patientenindividuellen Herstellung des CAR-T-Zell-Präparats beginnend mit der Leukapherese erforderlich. Der Start der Leukapherese war gleichzeitig der Studieneinschluss. Die Zeit zwischen Leukapherese und Infusion betrug bezogen auf alle Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom der Studie ZUMA-5 im Median 27 Tage. Innerhalb dieses Zeitraums konnten die Patientinnen und Patienten bei Bedarf eine gegen den Krebs gerichtete Therapie zur Krankheitskontrolle (Brückentherapie) erhalten.

Die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel erfolgte Fachinformations-konform. Zusätzlich war unter bestimmten Bedingungen eine 2. Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel möglich.

Der primäre Endpunkt der Studie ist die objektive Ansprechrate. Sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben und Endpunkte zu Nebenwirkungen.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse zum Datenschnitt einer 3. Follow-up-Analyse zu Monat 36 mit Datenschnitt vom 31.03.2022 vor. Diese Follow-up-Analyse ist nicht prädefiniert und wurde durchgeführt als die mediane Nachbeobachtungszeit nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel für die behandelten Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom 36 Monate erreicht hatte.

Für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiertem follikulärem Lymphom nach 3 oder mehr systemischen Therapien und zieht entsprechend die Daten von 75 der insgesamt 157 in die Studie ZUMA-5 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten heran.

Studie SCHOLAR-5

Die Studie SCHOLAR-5 ist eine retrospektive, multizentrische Studie auf Basis elektronischer Patientenakten, mit Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem indolentem Non-Hodgkin-Lymphom. Es wurden Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (Grad 1-3a) oder Marginalzonenlymphom eingeschlossen, die 2 oder mehr vorherige Therapielinien erhalten haben.

Mit dieser Studie wird eine externe Vergleichsgruppe (SCHOLAR-5-Kohorte) gebildet, die hinsichtlich der Krankheitsmerkmale mit der Patientenpopulation der 1-armigen Studie ZUMA-5 zu Axicabtagen-Ciloleucel vergleichbar sein sollte.

Für die Studie SCHOLAR-5 wurden gemäß Studienprotokoll Daten zu Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem indolentem Non-Hodgkin-Lymphom aus onkologischen Praxen in den USA, dem Vereinigten Königreich, Frankreich und Spanien erhoben, die außerhalb einer klinischen Studie behandelt wurden.

Für die SCHOLAR-5-Kohorte hat der pharmazeutische Unternehmer Daten aus mehreren Datenquellen verwendet. Dabei handelt es sich um Daten aus den beiden Datenbanken IQVIA und Vanderbilt University Medical Center sowie Daten aus der Studie DELTA.

Für die vorliegende Nutzenbewertung resultieren aus den 3 Datenquellen für die Kontrollkohorte insgesamt 82 Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Therapieoptionen aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die SCHOLAR-5-Kohorte aus diesen Datenquellen basieren auf ausgewählten Kriterien, die in der klinischen Studie ZUMA-5 verwendet werden. Entsprechend wurden Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit histologisch bestätigter Diagnose eines indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms mit histologischem Subtyp eines folliculären Lymphoms des Grads 1, Grad 2 oder Grad 3a oder eines Marginalzonenlymphoms betrachtet. Die Daten von Patientinnen und Patienten zum Marginalzonenlymphom wurden entsprechend ausgeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten eine rezidivierende oder refraktäre Erkrankung aufweisen und mindestens die 3. Therapielinie begonnen haben. Es musste bereits eine Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper in Kombination mit einer alkylierenden Chemotherapie erfolgt sein. Entsprechend der ZUMA-5-Studie wurden Patientinnen und Patienten mit einem folliculären Lymphom mit Grad 3b oder einem transformierten folliculären Lymphom ausgeschlossen.

Die Daten der SCHOLAR-5-Kohorte werden mit den Daten der Patientinnen und Patienten der Studie ZUMA-5 zu Monat 24 (2. Follow-up-Analyse) und zu Monat 36 (3. Follow-up-Analyse) verglichen.

Zum vorgelegten Vergleich

Der pharmazeutische Unternehmer legt einen Vergleich einzelner Arme aus den beschriebenen Studien vor, um den Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dieser besteht auf der Seite von Axicabtagen-Ciloleucel aus patientenindividuellen Daten aus der 1-armigen Studie ZUMA-5 und auf der Vergleichsseite aus den patientenindividuellen Daten aus der retrospektiven Studie SCHOLAR-5.

Um Unterschiede zwischen den Daten aus der Studie ZUMA-5 und der externen Vergleichsgruppe auszugleichen, basieren die Ein- und Ausschlusskriterien für die SCHOLAR-5-Kohorte auf ausgewählten Kriterien, die in der klinischen Studie ZUMA-5 verwendet wurden. Zudem führt der pharmazeutische Unternehmer eine gewichtete Analyse nach einer Standardized-Mortality-Ratio-(SMR)-Gewichtung durch. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers soll mit der Verwendung einer Propensity-Score-Methode sichergestellt werden, dass die zu beobachtenden Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen der Intervention Axicabtagen-Ciloleucel zugeschrieben werden kann.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Vergleich ist nicht dazu geeignet, einen Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Dies ist im Wesentlichen durch folgende Punkte begründet:

Da im vorgelegten nicht randomisierten Vergleich die notwendige Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht gewährleistet ist, müssen Gruppenunterschiede bei möglichen Confoundern in der Schätzung berücksichtigt werden. Dafür müssen relevante Confounder systematisch identifiziert werden. Zudem ist sicherzustellen, dass der verwendete Datensatz die notwendigen Angaben zu den identifizierten Confoundern enthält. Im Anschluss ist mittels geeigneter Adjustierungsmethoden ein möglicher verzerrender Effekt von Confoundern adäquat zu berücksichtigen. Es wurden insgesamt 20 von 26 Variablen präspezifiziert, die für das Modell zur Propensity-Score-Schätzung verwendet werden sollten. Unter diesen befinden sich die Variablen Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)-Gesamtscore und Knochenmarkbeteiligung, deren Wichtigkeit gemäß klinischer Experten als hoch bzw. mittel eingeschätzt wurde. Diese Variablen sind nach Angaben des

pharmazeutischen Unternehmers aufgrund des hohen Anteils fehlender Daten in den für die SCHOLAR-5-Kohorte verwendeten Datenquellen nicht Teil der Variablenliste für die Festlegung der Propensity-Scores und demnach auch nicht in der endgültigen Auswahl an Variablen für das Modell zur Propensity-Score-Schätzung enthalten. Durch den fehlenden Einbezug zu diesen gemäß klinischer Experten als relevant eingeschätzten Variablen bleibt unsicher, welchen möglichen Einfluss die fehlenden Angaben zu relevanten Confoundern auf die Ergebnissicherheit der beobachteten Effekte zum Gesamtüberleben der SCHOLAR-5-Kohorte haben. Der G-BA sieht im fehlenden Einbezug dieser als relevant eingeschätzten Variablen und den sich daraus ergebenden Unsicherheiten für die Schätzung zum Gesamtüberleben einen wesentlichen Punkt für die Ungeeignetheit des vorgelegten Vergleichs. Zudem wurde für die Liste der ursprünglich 26 Variablen im Studienprotokoll nicht beschrieben, wie diese ausgewählt wurden. Insgesamt wurden nur 9 potenzielle Confounder in das Propensity-Score-Modell einbezogen. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers ist nicht ersichtlich, wie die Reduktion der Confounder zustande kam, da diesbezüglich unterschiedliche Angaben vorliegen bzw. diese nicht detailliert genug sind.

Im Ergebnis ist der vorgelegte indirekte Vergleich insbesondere aufgrund der fraglichen Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen und fehlender systematischer Identifizierung potenzieller Confounder für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet.

Darüber hinaus ergeben sich weitere Unsicherheiten aus den folgenden Kritikpunkten:

Vergleichende Daten zu patientenrelevanten Endpunkten wurden ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt.

Darüber hinaus liegen keine vergleichenden Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen vor, da diese in der Studie ZUMA-5, nicht jedoch in der SCHOLAR-5-Kohorte erhoben wurden. Damit ist eine vollständige Abwägung von Nutzen und Schaden für Axicabtagen-Ciloleucel auf Basis des vorgelegten Vergleichs nicht möglich.

Daneben ist kritisch anzumerken, dass für die 82 in der Analyse betrachteten Patientinnen und Patienten der endgültigen SCHOLAR-5-Kohorte hinsichtlich der jeweils eingesetzten Vergleichstherapien größtenteils nur Angaben zu Wirkstoffklassen und nicht zu konkret eingesetzten Wirkstoffen vorliegen. Zudem befindet sich unter den eingesetzten Therapieoptionen ein größerer Anteil experimenteller Therapien. Es ist somit nicht beurteilbar, ob die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt wurde.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien legt der pharmazeutische Unternehmer einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor, bestehend aus patientenindividuellen Daten aus der pivotalen, einarmigen Phase-II-Studie ZUMA-5 (Interventionsseite) sowie patientenindividuelle Daten aus der retrospektive Studie SCHOLAR-5 (Vergleichsseite).

Der vorgelegte Vergleich einzelner Arme aus den Studien ZUMA-5 und SCHOLAR-5 ist insbesondere aufgrund der fraglichen Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen und fehlender systematischer Identifizierung potenzieller Confounder für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet.

Somit liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und Patienten mit

rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien nicht belegt ist.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende, folgend genannte sachliche Gründe gerechtfertigt.

Durch die vorliegende Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet der G-BA es als sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel zu befristen. Die Befristung ermöglicht es dem pharmazeutischen Unternehmer geeignete Auswertungen, welche der mit dem vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, in einem neuen Dossier zeitnah einzureichen. Hierfür wird eine Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses für 6 Monate als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens Axicabtagen-Ciloleucel vorzulegen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel. Axicabtagen-Ciloleucel wurde als Orphan-Drug zugelassen. Aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V für Axicabtagen-Ciloleucel erfolgt entsprechend eine reguläre Bewertung für das neue Anwendungsgebiet.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem / refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien“.

Für diese Patientinnen und Patienten wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab Monotherapie, Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes bestimmt.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel legt der pharmazeutische Unternehmer einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor, bestehend aus patientenindividuellen Daten aus der pivotalen, einarmigen Phase-II-Studie ZUMA-5 (Interventionsseite) sowie patientenindividuelle Daten aus der retrospektive Studie SCHOLAR-5 (Vergleichsseite).

Der vorgelegte Vergleich einzelner Arme aus den Studien ZUMA-5 und SCHOLAR-5 ist insbesondere aufgrund der fraglichen Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen und fehlender systematischer Identifizierung potenzieller Confounder für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet.

Somit liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien nicht belegt ist.

Der Beschluss ist bis zum 1. Juli 2024 befristet, um dem pharmazeutischen Unternehmer zu ermöglichen, geeignete Auswertungen, welche der mit dem vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, in einem neuen Dossier zeitnah einzureichen.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu den Patientenzahlen zugrunde gelegt. Diese Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sind mit Unsicherheiten behaftet. Wesentliche Gründe dafür sind in Unsicherheiten in der Herleitung der Prävalenz des follikulären Lymphoms und in der eingeschränkten Übertragbarkeit von Anteilswerten zu Therapielinien aus den herangezogenen Studien des pharmazeutischen Unternehmers auf die Prävalenz zu sehen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Yescarta (Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. September 2023):

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

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Axicabtagen-Ciloleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von 1 Dosis Tocilizumab am

Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patientinnen und Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

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

Axicabtagen-Ciloleucel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet finden die Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien Anwendung (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie, Anlage 1).

Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom vom Grad 3b wurden in der Studie ZUMA-5 nicht untersucht. Das follikuläre Lymphom vom Grad 3b wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) behandelt. Axicabtagen-Ciloleucel weist eine separate Zulassung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie auf.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2023).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen.

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die exakte Zieldosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Der Fachinformation von Obinutuzumab entsprechend ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Induktionsschema in Kombination mit Bendamustin über 6 Zyklen zu jeweils 28 Tagen vorgesehen. In Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Obinutuzumab wird die Dosis von Bendamustin (in Kombination mit Obinutuzumab) mit 90 mg/m² angegeben. Der Induktionsphase schließt sich eine Obinutuzumab-Monotherapie als Erhaltungstherapie

einmal alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression an.

Die Fachinformation von Mosunetuzumab sieht im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie über 8 Zyklen zu jeweils 21 Tagen vor, wobei für Patienten, die nach den 8 Zyklen ein vollständiges Ansprechen (CR) aufweisen, keine weitergehenden Behandlungszyklen erforderlich sind. Patienten, die nach den 8 Zyklen ein partielles Ansprechen (PR) aufweisen, werden weitere 9 Behandlungszyklen (insgesamt 17 Zyklen) verabreicht.

CAR-T-Zell-Therapien

Bei Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel handelt es sich um genetisch veränderte patienteneigene (autologe) T-Zellen, zu deren Gewinnung regelhaft eine Leukapherese notwendig ist. Da die Leukapherese gemäß § 4 Absatz 14 AMG Teil der Herstellung des Arzneimittels ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für diese Wirkstoffe als Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel sind in der Lauer-Taxe gelistet, werden jedoch nur an entsprechend qualifizierte stationäre Behandlungszentren abgegeben und angewendet. Die Wirkstoffe unterliegen demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Den Berechnungen wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel werden entsprechend der Angaben in der zugrunde liegenden Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|-----------------------------------|---|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Axicabtagen-Ciloleucel | Einmalgabe | 1 | 1 | 1 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| <i>Bendamustin + Obinutuzumab</i> | | | | |
| Bendamustin | <u>Induktionstherapie:</u> Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus | 6 | 2 | 12 |
| Obinutuzumab | <u>Induktionstherapie:</u> 28-Tage-Zyklen; <u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8 und 15 <u>Zyklen 2 bis 6:</u> Tag 1 | 6 | <u>Zyklus 1:</u> 3 <u>Zyklus 2 - 6:</u> 1 | 8 |
| | <u>Erhaltungstherapie:</u> alle 56 Tage | 3 | 1 | 3 |

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--------------------------------|---|--|---|---|
| <i>Lenalidomid + Rituximab</i> | | | | |
| Lenalidomid | Tag 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus | 12 | 21 | 252 |
| Rituximab | <u>Induktionstherapie:</u> Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tages-Zyklus | 1 | 4 | 4 |
| | <u>Erhaltungstherapie:</u> Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus | 4 | 1 | 4 |
| <i>Rituximab-Monotherapie</i> | | | | |
| Rituximab | 1 × wöchentlich für 4 Wochen | 4 | 1 | 4 |
| <i>Tisagenlecleucel</i> | | | | |
| Tisagenlecleucel | Einmalgabe | 1 | 1 | 1 |
| <i>Mosunetuzumab</i> | | | | |
| Mosunetuzumab | <u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus <u>Zyklus 2:</u> Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus <u>ab Zyklus 3:</u> Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus | 8 - 17 | <u>Zyklus 1:</u> 3 <u>ab Zyklus 2:</u> 1 | 10 - 19 |

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).⁴

Für Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel wird der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeuteln entsprechend den Angaben der Fachinformationen dargestellt. Diese werden der Patientin bzw. dem Patienten in Abhängigkeit der Zellzahl pro Durchstechflasche bzw. Infusionsbeutel im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Die Jahrestherapiekosten von Tisagenlecleucel sind unabhängig von der konkreten Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeutel.

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/Anwendung | Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstag | Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag | Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---------------------------------------|---|--|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Axicabtagen-Ciloleucel | < 100 kg: 1 - 2 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg | 1 - 2 x 10 ⁶ /kg CAR-positive T-Zellen | 1 Einzelinfusionsbeutel | 1 | 1 Einzelinfusionsbeutel |
| | ≥ 100 kg: 2 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (ab 100 kg unabhängig vom Körpergewicht) | 2 x 10 ⁸ CAR-positive T-Zellen | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| <i>Bendamustin + Obinutuzumab</i> | | | | | |
| Bendamustin | 90 mg/m ² = 171 mg | 171 mg | 1 x 100 mg + 3 x 25 mg | 12 | 12 x 100 mg + 36 x 25 mg |
| Obinutuzumab | 1 000 mg | 1 000 mg | 1 x 1 000 mg | 11 | 11 x 1 000 mg |
| <i>Lenalidomid + Rituximab</i> | | | | | |
| Lenalidomid | 20 mg | 20 mg | 1 x 20 mg | 252 | 252 x 20 mg |
| Rituximab | 375 mg/m ² = 712,5 mg | 712,5 mg | 1 x 500 mg + 3 x 100 mg | 8 | 8 x 500 mg + 24 x 100 mg |
| <i>Rituximab-Monotherapie</i> | | | | | |
| Rituximab | 375 mg/m ² = 712,5 mg | 712,5 mg | 1 x 500 mg + 3 x 100 mg | 4 | 4 x 500 mg + 12 x 100 mg |
| <i>Tisagenlecleucel</i> | | | | | |
| Tisagenlecleucel | 0,6 - 6 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht) | 0,6 - 6 x 10 ⁸ CAR-positive T-Zellen | 1 Einzelinfusionsbeutel | 1 | 1 Einzelinfusionsbeutel |
| <i>Mosunetuzumab</i> | | | | | |
| Mosunetuzumab | <u>Zyklus 1:</u> Tag 1: 1 mg | <u>Zyklus 1:</u> Tag 1: 1 mg | <u>Zyklus 1:</u> Tag 1: 1 mg | 10 - 19 | 3 x 1 mg + 10 x 30 mg |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstag | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--------------------------|-------------------------------------|---|---|---|--|
| | Tag 8: 2 mg Tag 15: 60 mg | Tag 8: 2 mg Tag 15: 60 mg | Tag 8: 2 x 1 mg Tag 15: 2 x 30 mg | | – 3 x 1 mg + 19 x 30 mg |
| | <u>Zyklus 2:</u> Tag 1: 60 mg | <u>Zyklus 2:</u> Tag 1: 60 mg | <u>Zyklus 2:</u> Tag 1: 2 x 30 mg | | |
| | <u>ab Zyklus 3:</u> Tag 1: 30 mg | <u>ab Zyklus 3:</u> Tag 1: 30 mg | <u>ab Zyklus 3:</u> Tag 1: 1 x 30 mg | | |

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer) | Mehrwertsteuer (19 %) | Kosten des Arzneimittels |
|-----------------------------|-------------------------|---|-----------------------|--------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Axicabtagen-Ciloleucel | 1 Einzelinfusionsbeutel | 272 000,00€ | 0 € ⁵ | 272 000,00 € |

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--------------------------------|---------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Rituximab 500 mg | 2 IFK | 3 639,53 € | 2,00 € | 350,68 € | 3 286,85 € |
| Rituximab 100 mg | 2 IFK | 748,12 € | 2,00 € | 69,93 € | 676,19 € |
| Bendamustin 100 mg | 5 PIK | 1 620,96 € | 2,00 € | 204,07 € | 1 414,89 € |
| Bendamustin 100 mg | 1 PIK | 331,03 € | 2,00 € | 40,46 € | 288,57 € |
| Bendamustin 25 mg | 5 PIK | 414,43 € | 2,00 € | 51,01 € | 361,42 € |

⁵ Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--------------------------|---------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Bendamustin 25 mg | 1 PIK | 99,39 € | 2,00 € | 11,15 € | 86,24 € |
| Obinutuzumab 1 000 mg | 1 PIK | 2 649,25 € | 2,00 € | 253,73 € | 2 393,52 € |
| Lenalidomid 20 mg | 63 HKP | 117,32 € | 2,00 € | 8,38 € | 106,94 € |
| Mosunetuzumab 1 mg | 1 IFK | 275,87 € | 2,00 € | 25,11 € | 248,76 € |
| Mosunetuzumab 30 mg | 1 IFK | 7 751,61 € | 2,00 € | 753,26 € | 6 996,35 € |

| <i>CAR-T-Zellen</i> | | | | |
|--------------------------|-------------------------|---|-----------------------|--------------------------|
| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer) | Mehrwertsteuer (19 %) | Kosten des Arzneimittels |
| Tisagenlecleucel | 1 Einzelinfusionsbeutel | 239 000,00 € | 0 € ⁵ | 239 000,00 € |

Abkürzungen:
 HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TSS = Trockensubstanz ohne Lösungsmittel

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion unter CAR-T-Zell-Therapie

Bei Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel handelt es sich um autologe Zellprodukte, welche aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt werden. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine Leukapherese notwendig. Da die Leukapherese Teil der Herstellung der Arzneimittel gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die genannten Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Für Axicabtagen-Ciloleucel erfolgt ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid (500 mg/m² = 950 mg) und Fludarabin (30 mg/m² = 57 mg) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 3 bis 5 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

Für Tisagenlecleucel erfolgt - sofern die Anzahl der weißen Blutzellen eine Woche vor der Infusion nicht unter ≤ 1.000 Zellen/ μ l liegt - ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid (250 mg/m² = 475 mg) und Fludarabin (25 mg/m² = 47,5 mg) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 2 bis 6 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und humanes Immundefizienz-Virus (HIV) unter CAR-T-Zell-Therapie

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel oder Tisagenlecleucel eingeleitet wird. Diese Untersuchung ist nicht für alle Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Da ein regelhafter Unterschied hinsichtlich der Tests auf mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, werden die entsprechenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss dargestellt.

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage / Jahr | Kosten / Patient / Jahr |
|--|-----------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|------------------------|-------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | | | |
| <i>Axicabtagen-Ciloleucel</i> | | | | | | | |
| <i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i> | | | | | | | |
| Cyclophosphamid 500 mg/m ² = 950 mg | 6 PIJ zu 500 mg | 84,44 € | 2,00 € | 9,25 € | 73,19 € | 3,0 | 73,19 € |
| Fludarabin 30 mg/m ² = 57 mg | 1 KII zu 50 mg | 118,54 € | 2,00 € | 5,09 € | 111,45 € | 3,0 | 668,70 € |
| <i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i> | | | | | | | |
| Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614) | - | - | - | - | 5,90 € | 1,0 | 5,90 € |
| Hepatitis-C HCV-Antikörper-Status (GOP: 32618) | - | - | - | - | 9,80 € | 1,0 | 9,80 € |
| HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575) | - | - | - | - | 4,45 € | 1,0 | 4,45 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | | | |
| <i>Tisagenlecleucel</i> | | | | | | | |
| <i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i> | | | | | | | |
| Cyclophosphamid | 10 PIJ | 62,80 € | 2,00 € | 4,89 € | 55,91 € | 3,0 | 55,91 € |

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage / Jahr | Kosten / Patient / Jahr |
|---|----------------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|------------------------|-------------------------|
| 250 mg/m ² = 475 mg | zu 200 mg | | | | | | |
| Fludarabin 25 mg/m ² = 47,5 mg | 1 KII zu 50 mg | 118,54 € | 2,00 € | 5,09 € | 111,45 € | 3,0 | 334,35 € |
| Screening auf HBV, HCV und HIV | | | | | | | |
| Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614) | - | - | - | - | 5,90 € | 1,0 | 5,90 € |
| Hepatitis-C HCV-Antikörper-Status (GOP: 32618) | - | - | - | - | 9,80 € | 1,0 | 9,80 € |
| HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575) | - | - | - | - | 4,45 € | 1,0 | 4,45 € |
| Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie | | | | | | | |
| HBV-Diagnostik | | | | | | | |
| HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781) | - | - | - | - | 5,50 € | 1,0 | 5,50 € |
| Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614) | - | - | - | - | 5,90 € | 1,0 | 5,90 € |
| Rituximab | | | | | | | |
| Prämedikation für Rituximab-Monotherapie | | | | | | | |
| Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.) | 5 ILO zu 4 mg | 23,72 € | 2,00 € | 5,53 € | 16,19 € | 4,0 | 32,38 € |
| Paracetamol ⁹ (500 mg – 1 000 mg, p.o.) | 10 TAB zu 500 mg | 2,96 € | 0,15 € | 0,13 € | 2,68 € | 4,0 | 2,68 € |
| | – 10 TAB zu 1 000 mg | – 3,32 € | – 0,17 € | – 0,14 € | – 3,01 € | | – 3,01 € |
| HBV-Diagnostik | | | | | | | |
| HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781) | - | - | - | - | 5,50 € | 1,0 | 5,50 € |

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage / Jahr | Kosten / Patient / Jahr |
|--|-------------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|------------------------|-------------------------|
| Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614) | - | - | - | - | 5,90 € | 1,0 | 5,90 € |
| <i>Prämedikation für Rituximab + Lenalidomid</i> | | | | | | | |
| Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.) | 5 ILO zu 4 mg | 23,72 € | 2,00 € | 5,53 € | 16,19 € | 8,0 | 64,76 € |
| Paracetamol ⁹ (500 mg – 1 000 mg, p.o.) | 10 TAB zu 500 mg | 2,96 € | 0,15 € | 0,13 € | 2,68 € | 8,0 | 2,68 € |
| | – 10 TAB zu 1 000 mg | – 3,32 € | – 0,17 € | – 0,14 € | – 3,01 € | | – 3,01 € |
| <i>HBV-Diagnostik</i> | | | | | | | |
| HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781) | - | - | - | - | 5,50 € | 1,0 | 5,50 € |
| Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614) | - | - | - | - | 5,90 € | 1,0 | 5,90 € |
| <i>Mosunetuzumab</i> | | | | | | | |
| <i>Prämedikation für die ersten beiden Zyklen</i> | | | | | | | |
| Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.) | 5 ILO zu 4 mg | 23,72 € | 2,00 € | 5,53 € | 16,19 € | 4,0 | 32,38 € |
| Paracetamol ⁹ (500 mg – 1 000 mg, p.o.) | 10 TAB zu 500 mg | 2,96 € | 0,15 € | 0,13 € | 2,68 € | 4,0 | 2,68 € |
| | – 10 TAB zu 1 000 mg | – 3,32 € | – 0,17 € | – 0,14 € | – 3,01 € | | – 3,01 € |
| Dexamethason ⁹ (20 mg, i.v.) | 10 AMP zu 4 mg | 16,92 € | 2,00 € | 0,36 € | 14,56 € | 4,0 | 28,96 € |
| Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; TAB = Tabletten; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung | | | | | | | |

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines

erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende

Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der

medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGBV nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta); Fachinformation für Yescarta; Stand: Juli 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. März 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Mai 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 30. Juni 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. Juli 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. September 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Oktober 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. November 2023 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Dezember 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|---------------------------------------|--|
| Unterausschuss Arzneimittel | 7. März 2023 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Unterausschuss Arzneimittel | 23. Mai 2023 | Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 31. Oktober 2023 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 6. November 2023 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 15. November 2023 6. Dezember 2023 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 12. Dezember 2023 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 21. Dezember 2023 | Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL |

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken