

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 (Neubewertung eines Orphan Drugs
nach Überschreitung der 30-Mio.-Euro-Grenze: diffus
großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales
großzelliges B-Zell-Lymphom, nach mind. 2 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.....	15
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung	16
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	17
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	17
2.4	Therapiekosten	18
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	24
3.	Bürokratiekostenermittlung	27
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

Der Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta) wurde am 1. Dezember 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) 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.

In seiner Sitzung am 3. November 2022 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel im Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär

mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Bei Axicabtagen-Ciloleucel handelt es sich um somatische Zelltherapie im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes.

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 bis zum 1. Juli 2023 ausgesetzt.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 2. Februar 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze aufgefordert, bis 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 am 30. Juni 2023 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 6.1 vom 24.01.2022. 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-Ciloleucel (Yescarta) gemäß Fachinformation

Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei 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 (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel:

- Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL)
oder
- Lisocabtagen maraleucel

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Axicabtagen-Ciloleucel folgende Wirkstoffe zugelassen:

Bleomycin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Eporitamab, Glofitamab, Ifosfamid, Loncastuximab tesirin, Melphalan, Methotrexat, Methylprednisolon, Mitoxantron, Pixantron, Polatuzumab Vedotin, Prednisolon, Prednison, Tafasitamab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Rituximab, Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel.

Die aufgeführten Arzneimittel weisen dabei zum Teil eine Zulassung für das übergeordnete Anwendungsgebiet „Non-Hodgkin-Lymphome“ auf. Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner gebunden oder decken das vorliegende Anwendungsgebiet nicht vollständig ab.

zu 2. Grundsätzlich kommt im Anwendungsgebiet des rezidierten oder refraktären DLBCL und PMBCL eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht. Darüber hinaus kann eine Strahlentherapie beispielsweise zur Behandlung von lokalisierten Restmanifestationen des Lymphoms nach Abschluss einer Chemotherapie durchgeführt werden.

zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Loncastuximab tesirin (Beschluss vom 2. November 2023)

- Lisocabtagen maraleucel (Beschluss vom 6. April 2023)
- Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022)
- Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. August 2020)
- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)
- Tisagenlecleucel (Beschluss vom 17. September 2020)

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 7. Dezember 2022: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen):

- § 4 Ausgeschlossene Methoden: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden (Ausnahmen: a) Patientinnen und Patienten, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen und nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen; b) Patientinnen und Patienten, bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war und die nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.)
- Anlage I - Methoden, die für die Versorgung im Krankenhaus erforderlich sind: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach autologer Stammzelltransplantation rezidivieren und nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.

- 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.

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.

Insgesamt ist die Evidenz zu den Therapieoptionen für die vorliegende fortgeschrittene Behandlungssituation des rezidierten oder refraktären DLBCL und PMBCL nach mindestens zwei Therapielinien limitiert. Aus den vorliegenden Leitlinien sowie aus den Äußerungen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung geht hervor, dass die Therapieempfehlungen für Personen mit PMBCL, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen, sich grundsätzlich an denen für das DLBCL orientieren, sodass diesbezüglich keine Differenzierung der Patientengruppen für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt. Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien und ist hinsichtlich der Eignung bzw. Nicht-Eignung der Patientinnen und Patienten für einen intensiven Therapieansatz nicht eingeschränkt. Gemäß S3-Leitlinie liegen diesbezüglich distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite sowie eine

Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor. Auch laut Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften erfolgt eine entsprechende Differenzierung zwischen Therapieoptionen in kurativer und nicht-kurativer Intention. Diesbezüglich ging zudem aus den eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten im Nutzenbewertungsverfahren zu Loncastuximab tesirin (Beschluss vom 2. November 2023) sowie auch im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hervor, dass in der klinischen Praxis im Hinblick auf die Therapieentscheidung ab der dritten Therapielinie nicht allein die Eignung für eine Hochdosistherapie, sondern auch die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevante Parameter darstellen.

Da es sich bei Axicabtagen-Ciloleucel um eine CAR-T-Zelltherapie handelt, wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten, welche für eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel geeignet sind, für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen. Daher wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, nicht abgestellt.

Laut S3-Leitlinie soll ab dem zweiten Rezidiv eine CAR-T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht bereits in der Zweitlinientherapie erfolgt ist. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit DLBCL) und Lisocabtagen maraleucel verfügbar.

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V scheidet ein Vergleich mit dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff selbst, konkret ein Vergleich identischer Therapien, hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus. Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens ist der Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel, daher wird selbiges für die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeschlossen. 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.

Für Tisagenlecleucel (Beschluss vom 17. September 2020) wurde im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Die Geltungsdauer des Beschlusses zu Tisagenlecleucel war bis zum 1. September 2023 befristet; derzeit läuft das Nutzenbewertungsverfahren nach Fristablauf. Tisagenlecleucel ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nur für die Behandlung Erwachsener mit DLBCL zugelassen und stellt daher nur für diese Patientinnen und Patienten eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Lisocabtagen maraleucel ist zur Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL, PMBCL und follikulärem Lymphoms Grad 3B nach mindestens 2 Vortherapien zugelassen. Für Lisocabtagen maraleucel wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 6. April 2023 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, da die vorgelegten Daten eine Bewertung des Zusatznutzens nicht ermöglichen. Lisocabtagen maraleucel wird von den vorliegenden Leitlinien für die Behandlung geeigneter Patientinnen und Patienten mit DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien gleichermaßen wie die anderen zugelassenen CAR-T-Zelltherapien empfohlen und wird entsprechend der Äußerungen der klinischen Sachverständigen in der mündlichen Anhörung sowohl für die Behandlung des DLBCL

als auch des PMBCL eingesetzt. Somit werden Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Für Patientinnen und Patienten, die bereits eine CAR-T-Zelltherapie erhalten haben oder die für eine solche nicht geeignet sind, stellt laut den vorliegenden Leitlinien sowie den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften eine Salvage-Chemoimmuntherapie unter Einbeziehung einer Stammzelltransplantation (autolog oder allogene) den Therapiestandard dar. Für diese Patientinnen und Patienten kommt jedoch eine CAR-T-Zelltherapie mit Axicabtagen-Ciloleucel laut vorliegendem Anwendungsgebiet nicht regelhaft in Betracht, weshalb eine Chemoimmuntherapie, gefolgt von einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel in Betracht gezogen wird.

Die Therapieoptionen Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR), Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid und Pixantron kommen auf Grundlage der vorliegenden Evidenz sowie entsprechend der Äußerungen der klinischen Sachverständigen in der mündlichen Anhörung hauptsächlich für Personen infrage, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Daher werden diese Therapieoptionen für die Personen, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation geeignet sind, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zudem wurde am 20. Dezember 2022 der Wirkstoff Loncastuximab tesirin zur Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL und des hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien zugelassen. Für Loncastuximab tesirin wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 2. November 2023 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Diese Therapieoption steht seit einer noch recht kurzen Zeit in der Versorgung zur Verfügung und wird von den Leitlinien und wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften nicht für die Behandlung von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen. Vor diesem Hintergrund wird Loncastuximab tesirin nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zudem wird davon ausgegangen, dass eine alleinige Best-Supportive-Care für Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation geeignet sind, nicht infrage kommt.

Bei den Wirkstoffen Glofitamab und Epcoritamab handelt es sich um Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet des rezidierten oder refraktären DLBCL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie. Diese Wirkstoffe wurden erst vor Kurzem zugelassen (Zulassung am 07.07.2023 sowie am 22.09.2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse werden Glofitamab und Epcoritamab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Insgesamt wird daher eine CAR-T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL) oder Lisocabtagen maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie 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:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL),
 - einer Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit **autolog**er Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
- und*
- einer Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit **allogener** Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:

- CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison),
- dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison),
- Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (nur für Personen mit DLBCL),
- Tafasitamab + Lenalidomid (nur für Personen mit DLBCL),
- Monotherapie Pixantron,
- Bestrahlung,
- und Best-Supportive-Care.

Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel unter den Auswirkungen 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 Verordnungsfähigkeit 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 DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.

Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG 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 vorliegende Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie, auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren, in Betracht kommt, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Zudem ging aus den eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten im Nutzenbewertungsverfahren zu Loncastuximab tesirin zur Behandlung des DLBCL und hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach mindestens zwei Vortherapien (Beschluss vom 2. November 2023) sowie auch im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hervor, dass im Hinblick auf die Therapieentscheidung ab der dritten Therapielinie nicht allein die Eignung für eine Hochdosistherapie sondern auch die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevante Parameter darstellen; diesbezüglich liegen gemäß S3-Leitlinie distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite sowie eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor.

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

Infolge dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL) oder Lisocabtagen maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel bestimmt. 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:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem/refraktären DLBCL und PMBCL legte der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen, einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-1, der retrospektiven Studie Bachy 2022 sowie unterstützend eine Metaanalyse von Daten aus publizierten Registerstudien und eine Analyse von Daten aus dem Register EUPAS32539 vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Studien und Analysen werden als nicht für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel geeignet erachtet.

Studie ZUMA-1

Bei der Studie ZUMA-1 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase I/II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel bei Personen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL (inklusive des Subtyps transformiertes folliculäres Lymphom) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL).

Die Studie ZUMA-1 wurde von April 2015 bis Juli 2023 an insgesamt 24 Studienzentren in Nordamerika (23) und Israel (1) durchgeführt.

Die Studienteilnehmenden mussten eine chemorefraktäre Erkrankung entsprechend den in der Studie definierten Kriterien aufweisen. Zudem mussten sie eine Vortherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper sowie einer Anthrazyklin-basierten Chemotherapie erhalten haben.

Die Studie enthielt sechs Kohorten, von denen nur die in die Kohorten 1 und 2 eingeschlossenen Personen gemäß Fachinformation behandelt wurden. In Phase II der Studie ZUMA-1 wurden insgesamt 111 Patientinnen und Patienten abhängig von ihrer Krankheitsentität eingeschlossen. Davon wurden 81 Personen mit DLBCL der Kohorte 1 zugeordnet. In Kohorte 2 wurden 21 Personen mit TFL und 9 Personen mit PMBCL eingeschlossen. Insgesamt erhielten 101 Patientinnen und Patienten tatsächlich eine Axicabtagen-Ciloleucel-Behandlung (Kohorte 1: n = 77, Kohorte 2: n = 24).

Die Zeit von Studieneinschluss, welche dem Zeitpunkt der Leukapherese entspricht, bis zur Infusion von Axicabtagen-Cileleucel lag im Median bei 23 Tagen. Eine Brückentherapie war in diesem Zeitraum nicht erlaubt.

Axicabtagen-Cileleucel wurde im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Als Begleitmedikationen waren bei Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) oder neurologischer Ereignisse die Gabe von Tocilizumab, Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva (nur bei CRS) erlaubt. Die Post-Treatment Nachbeobachtung war zwischen Studienwoche 2 und Studienmonat 3 vorgesehen, wonach die Langzeitnachbeobachtung bis Monat 24 und im Anschluss die Überlebensnachbeobachtung bis zum Studienende geplant ist (maximal 15 Jahre).

Primärer Endpunkt der Studie ZUMA-1 war die Gesamtansprechrates (ORR), sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben (OS), Progressionsfreie Überleben (PFS) und Unerwünschte Ereignisse (UE).

Für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zum Gesamtüberleben, zum PFS und zum Ansprechen für den Datenschnitt 11.08.2018 und ergänzend für den Datenschnitt 11.08.2021 dar. Für Endpunkte der UEs wurden nur Auswertungen zum Datenschnitt vom 11.08.2018 vorgelegt.

Die Studie ZUMA-1 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Studie Bachy 2022

Bei der Studie Bachy 2022 handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von Daten aus dem französischen DESCAR-T-Register.² Ziel ist ein Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel mit Tisagenlecleucel bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL mit mindestens zwei vorangegangenen systemischen Therapien.

In das französische Register DESCAR-T können Patientinnen und Patienten sowohl retrospektiv als auch prospektiv eingeschlossen werden, sofern sie mit einer CAR-T-Zelltherapie behandelt werden oder die Indikation zu einer CAR-T-Zelltherapie besteht. Erhoben werden die Endpunkte Gesamtüberleben, Ansprechen, PFS, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

In die Studie Bachy 2022 wurden insgesamt 809 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zwischen Dezember 2019 und Oktober 2021 mit Axicabtagen-Ciloleucel oder Tisagenlecleucel behandelt und im Register DESCAR-T erfasst wurden. Von diesen erhielten 729 Patientinnen und Patienten eine CAR-T-Zelltherapie (Axicabtagen-Ciloleucel [n = 452] und Tisagenlecleucel [n = 277]). In eine Propensity-Score-Matching (PSM) basierte Analyse wurden 672 infundierte Patientinnen und Patienten (Axicabtagen-Ciloleucel [n = 419] und Tisagenlecleucel [n = 253]), eingeschlossen. Es ergab sich eine 1:1-gematchte Population von 418 Patientinnen und Patienten.

Primärer Endpunkt der Studie Bachy 2022 war das PFS ab Infusion, sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben ab Infusion, das Ansprechen sowie einzelne spezifische UEs wie hämatologische Toxizität, CRS und immuneffektorzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS).

In der Studie Bachy 2022 wurden u.a. Ergebnisse zu allen Endpunkten für die mittels Propensity-Score gematchte Population berichtet sowie darüber hinaus zu allen Endpunkten der Wirksamkeit zusätzlich Inverse-Probability-of-Treatment-Weighting (IPTW)-Analysen durchgeführt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt aus der Studie Bachy 2022 Auswertungen zu den Endpunkten Gesamtüberleben ab Infusion, PFS ab Infusion, ORR, Dauer des Ansprechens (DOR) sowie zu einzelnen spezifische UEs (hämatologische Toxizität, CRS und ICANS) für die gematchte Population vor. Zusätzlich wurde eine Auswertung zum Endpunkt Gesamtüberleben ab Bestellung der CAR-T-Zellen vorgelegt. Nicht vorgelegt wurden die in der Publikation von Bachy et al. dargestellten IPTW- und Complete-Case-Analysen.²

Aus den folgenden Gründen wird die Studie Bachy 2022 als für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet erachtet:

² Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. Nat Med 2022; 28(10): 2145-2154. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-01969-y>

Da es sich bei der Studie Bachy 2022 um eine nicht randomisierte, retrospektive Studie handelt, kann nicht davon ausgegangen werden, dass die erforderliche Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen gewährleistet ist. Unterschiede hinsichtlich relevanter Patientencharakteristika müssen daher mittels adäquater Analysemethoden ausgeglichen werden, um Verzerrungen zu vermeiden. Voraussetzung hierfür ist eine systematische Identifizierung potentieller Confounder. In der Studie Bachy 2022 wurden zum Ausgleich der fraglichen Strukturgleichheit unter anderem Analysen mit Propensity-Score-Adjustierung unter Berücksichtigung von 14 potentiellen Confoundern durchgeführt, welche vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt wurden. Es wurde jedoch nicht beschrieben, wie die berücksichtigten Confounder identifiziert wurden, ob die Auswahl der Confounder präspezifiziert war und ob zu allen potentiell relevanten Confoundern Angaben im DESCAR-T-Register vorlagen. Unterlagen zur Studienplanung und zu den statistischen Analysen in Form eines Studienprotokolls sowie eines statistischen Analyseplans wurden im Dossier ebenfalls nicht vorgelegt.

Zudem erfolgte in der Studie Bachy 2022 die Beobachtung für alle Endpunkte nicht – wie im Protokoll des Registers DESCAR-T vorgesehen - ab der Entscheidung für eine CAR-T-Zelltherapie, sondern ab dem Zeitpunkt der Infusion der CAR-T-Zellen. Insgesamt haben in der Studie Bachy 2022 von 809 Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie vorgesehen waren, 80 Personen keine solche Therapie erhalten. Gründe hierfür waren beispielsweise das Fortschreiten der Erkrankung oder das Versterben während der Wartezeit. Somit ist in den Auswertungen der Studie Bachy 2022 das Intention-to-treat (ITT)-Prinzip verletzt. Ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden zusätzlich Analysen ab dem Zeitpunkt der Bestellung der CAR-T-Zellen vorgelegt, ohne dass hierzu ein Effektschätzer berichtet wurde.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich Ergebnisse zu einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignissen vorgelegt. Eine vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung ist somit anhand der Ergebnisse der Studie Bachy 2022 nicht möglich.

In der Gesamtschau wird die Studie Bachy 2022 als für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet erachtet.

Metaanalyse aus publizierten Registerdaten

Als unterstützende Evidenz legt der pharmazeutische Unternehmer eine Metaanalyse publizierter Registerstudien vor. Hierzu führte er eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken Embase und MEDLINE durch und schloss englischsprachige Publikationen ab 2017 zu prospektiven und retrospektiven Beobachtungsstudien mit Patientinnen und Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom (LBCL), die mit CAR-T-Zellen (Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel oder Lisocabtagen maraleucel) behandelt wurden, ein. Die Studien hatten entweder keinen Komparator oder CAR-T-Zellen als Komparator und mussten Ergebnisse zu Endpunkten zur Wirksamkeit und / oder Sicherheit beinhalten.

Der pharmazeutische Unternehmer identifizierte 14 Patientenkohorten für einen Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel mit Tisagenlecleucel und berücksichtigte für die Metaanalyse nur die Ergebnisse einzelner großer Studien.

Es wurden für einen Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber Tisagenlecleucel metaanalytisch zusammengefasste Ergebnisse aus adjustierten und nicht adjustierten Auswertungen zu den Endpunkten Ansprechen, Gesamtüberleben, PFS, CRS und

Neurotoxizität vorgelegt. Anschließend wurden diese Ergebnisse jeweils getrennt nach den beiden Wirkstoffen den Ergebnissen aus den jeweiligen Zulassungsstudien ZUMA-1 (Axicabtagen-Ciloleucel) und JULIET (Tisagenlecleucel) deskriptiv gegenübergestellt.

Die vorgelegte Metaanalyse ist für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet, da nur Auswertungen für Patientinnen und Patienten, die tatsächlich eine CAR-T-Zell-Infusion erhalten haben, vorgelegt wurden und das ITT-Prinzip somit nicht umgesetzt wurde. Zudem ist aufgrund von Mängeln bei der Informationsbeschaffung unklar, ob der Studienpool vollständig ist und es fehlen detaillierte Angaben zu den eingeschlossenen Studien. Es ist weiterhin aufgrund fehlender Informationen unklar, ob alle in die berücksichtigten Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind.

Da hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen vom pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich Ergebnisse zu den spezifischen unerwünschten Ereignissen CRS und Neurotoxizität vorgelegt wurden, ist eine vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung anhand der Ergebnisse der vorgelegten Metaanalyse nicht möglich.

Studie EUPAS32539

Die Studie EUPAS32539 basiert auf Daten aus dem European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)-Register, in dem alle in dazu qualifizierten europäischen Zentren mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelten Patientinnen und Patienten erfasst werden.

Es handelt sich um eine multizentrische Beobachtungsstudie bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL oder PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien sowie follikulärem Lymphom nach 3 oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Primäre Endpunkte sind Auftreten, Art und Lokalisation von sekundären Tumoren sowie spezifische UEs. Sekundäre Endpunkte umfassen Gesamtüberleben, Zeit bis zur nächsten Therapie und Zeit bis zum Rückfall bzw. zur Progression.

Für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel wurden Ergebnisse aus dem Zwischenbericht des EBMT-Registers vorgelegt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 979 Patientinnen und Patienten mit DLBCL und PMBCL nach mindestens zwei systemischen Therapien eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel erhalten. Im Bericht liegen Auswertungen für 773 Patientinnen und Patienten vor, für die ein Follow-up-Formular zu Tag 100 vorlag. Zu diesen Auswertungen wurden Ergebnisse zu den Endpunkten Ansprechen und spezifische UEs (CRS und Neurotoxizität) deskriptiv dargestellt.

Die Ergebnisse der Studie EUPAS32539 sind für Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Zudem wurden auch in diese Studie nur Personen eingeschlossen, die tatsächlich eine CAR-T-Zelltherapie erhalten haben und somit wurde das ITT-Prinzip verletzt. Weiterhin erfolgte bis auf einige spezifische UEs keine vollständige Erfassung von UEs, weshalb eine vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung auf Basis der Studie EUPAS32539 nicht möglich ist.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL und PMBCL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie legte der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen Phase I/II-Studie ZUMA-1 sowie die retrospektive Studie Bachy 2022 vor. Ergänzend wurden eine Metaanalyse aus publizierten Registerdaten und die Registerstudie EUPAS32539 vorgelegt.

Die vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet.

Die einarmige Studie ZUMA-1 ermöglicht keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Studie Bachy 2022 ist aufgrund fraglicher Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen und fehlender systematischer Identifizierung potentieller Confounder sowie einer Verletzung des ITT-Prinzips nicht für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel geeignet. Darüber hinaus wurden ausschließlich Ergebnisse zu einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignissen vorgelegt, weshalb eine vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung anhand der Ergebnisse der Studie Bachy 2022 nicht möglich ist.

Die vorgelegte Metaanalyse ist ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da das ITT-Prinzip nicht umgesetzt wurde und relevante Informationen zu den berücksichtigten Studien sowie zu den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten fehlen. Darüber hinaus wurden ausschließlich Ergebnisse zu einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignissen vorgelegt, weshalb eine vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung anhand der Ergebnisse der vorgelegten Metaanalyse ebenfalls nicht möglich ist.

In der Studie EUPAS32539 wurde kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt und das ITT-Prinzip wurde ebenfalls nicht umgesetzt. Zudem erfolgte keine vollständige Erfassung von UEs, weshalb eine vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung auf Basis dieser Studie nicht möglich ist. Somit ist auch diese Studie nicht für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel geeignet.

Daher ist ein Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel bei Erwachsenen mit r/r DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien nicht belegt.

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 erneute Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta) aufgrund der Überschreitung der 30-Mio.-Euro-Umsatzgrenze. Axicabtagen-Ciloleucel wurde als Orphan Drug zugelassen.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.“

Da es sich bei Axicabtagen-Ciloleucel um eine CAR-T-Zelltherapie handelt, bezieht sich die vorliegende Bewertung auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem/ refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen.

Für diese Patientinnen und Patienten wurden Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL) oder Lisocabtagen maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zum Nachweis des Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel legte der pharmazeutische Unternehmer Daten der einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-1 und der retrospektiven Studie Bachy 2022 sowie ergänzend eine Metaanalyse publizierter Registerdaten und die Studie EUPAS32539 vor.

Die vorgelegten Daten sind nicht für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel geeignet. Die Studien ZUMA-1 und EUPAS32539 ermöglichen keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In den Studien Bachy 2022 und EUPAS32539 sowie in der Metaanalyse publizierter Registerdaten wurde das ITT-Prinzip nicht umgesetzt.

Darüber hinaus wurden in den Studien Bachy 2022, EUPAS32539 und in der Metaanalyse ausschließlich Ergebnisse zu einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignissen vorgelegt, weshalb eine vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung anhand dieser Daten nicht möglich ist.

Ein Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juli 2024 befristet.

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 zu Patientengruppe a) aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin zur Behandlung des DLBCL und HGBL (Beschluss vom 2. November 2023) zugrunde gelegt. Diese Patientengruppe weicht von der hier vorliegenden Patientenpopulation dahingehend ab, dass zusätzlich Patientinnen und Patienten mit HGBL eingeschlossen sind, während Patientinnen und Patienten mit PMBCL nicht umfasst sind. Dem Beschluss zu Loncastuximab tesirin wurden die Angaben aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt, in welcher Patientinnen und Patienten mit HGBL keine Berücksichtigung fanden. Patientinnen und Patienten mit PMBCL wurden ebenfalls nicht berücksichtigt, woraus sich für den vorliegenden Beschluss Unsicherheiten ergeben.

Weitere Unsicherheiten ergeben sich hinsichtlich der Untergrenze daraus, dass die Angaben einer die Zweitlinientherapie – also eine vorherige Therapielinie - adressierenden Übersichtsarbeit entstammen. Für die Obergrenze wurde auf Angaben zum Patientenzugang zu CAR-T-Zelltherapien in Österreich abgestellt. Bezüglich dieses Anteilswerts kann eine Unterschätzung vorliegen, da für Deutschland entsprechend höhere Anteilswerte ermittelt wurden.

Trotz der genannten Unsicherheiten werden diese Patientenzahlen als zutreffender erachtet als die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, da sie sich auf die für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel relevante Patientenpopulation beziehen, welche für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt.

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: 4. Oktober 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/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).

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 bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

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.

CAR-T-Zell-Therapien

Bei Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel 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 an.

Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel sind in der Lauer-Taxe gelistet, werden jedoch nur an entsprechend qualifizierte stationäre Behandlungseinrichtungen 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, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel werden entsprechend der Angaben in der zugrundeliegenden Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

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>CAR-T-Zell-Therapie</i>				
Tisagenlecleucel	Einmalgabe	1	1	1
Lisocabtagen maraleucel	Einmalgabe	1	1	1

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).³

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapieoptionen Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel sowie für das zu bewertenden Arzneimittel Axicabtagen-Ciloleucel wird der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeuteln entsprechend den Angaben der Fachinformationen dargestellt. Diese werden dem Patienten in Abhängigkeit der Zellzahl pro Durchstechflasche bzw. Infusionsbeutel im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Die Jahrestherapiekosten von Tisagenlecleucel, Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel sind unabhängig von der konkreten Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeutel.

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
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 Einzelfusions-beutel	1	1 Einzelfusions-beutel
	≥ 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					
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 Einzelfusions-beutel	1	1 Einzelfusions-beutel
Lisocabtagen maraleucel	100 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	100 x 10 ⁶ lebensfähige CAR-positive T-Zellen	1 Einzelfusions-beutel	1	1 Einzelfusions-beutel

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 €	0 € ⁴	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					
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels	
Tisagenlecleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	239 000,00 €	0 € ⁴	239 000,00 €	
Lisocabtagen maraleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	345 000,00 €	0 € ⁴	345 000,00 €	

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

⁴ Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

(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.

Prophylaktische Prämedikation

Eine antipyretische und antihistaminische Prämedikation wird in den Fachinformationen von Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel lediglich empfohlen.

Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion unter CAR-T-Zelltherapie

Bei Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel 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 Tisagenlecleucel an.

Für Axicabtagen-Ciloleucel erfolgt ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid ($500 \text{ mg/m}^2 = 950 \text{ mg}$) und Fludarabin ($30 \text{ mg/m}^2 = 57 \text{ mg}$) 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 $\leq 1.000 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ liegt - ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid ($250 \text{ mg/m}^2 = 475 \text{ mg}$) und Fludarabin ($25 \text{ mg/m}^2 = 47,5 \text{ mg}$) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 2 bis 14 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

Für Lisocabtagen maraleucel erfolgt ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid ($300 \text{ mg/m}^2 = 570 \text{ mg}$) und Fludarabin ($30 \text{ mg/m}^2 = 57 \text{ mg}$) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 2 bis 7 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, Lisocabtagen maraleucel oder Tisagenlecleucel eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind für das zu bewertende Arzneimittel und die Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen erforderlich. Da kein 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 nicht dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patientin bzw. 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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
<i>Tisagenlecleucel</i>							
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Cyclophosphamid 250 mg/m ² = 475 mg	10 PIJ zu 200 mg	62,80 €	2,00 €	4,89 €	55,91 €	3,0	55,91 €
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 €
<i>Lisocabtagen maraleucel</i>							
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Cyclophosphamid 300 mg/m ² = 570 mg	10 PIJ zu 200 mg	62,80 €	2,00 €	4,89 €	55,91 €	3,0	55,91 €
Fludarabin 30 mg/m ² = 57 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	2,00 €	5,09 €	111,45 €	3,0	668,70 €
Abkürzungen: KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; 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 Arzneimittel 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 Unternehmern. 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 SGB V 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 (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

- 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 (Axicabtagen-Ciloleucel);

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. Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Juni 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 30. Juni 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo 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 27. 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
Plenum	1. Juni 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. November 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 Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken