

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: Diffus
großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom,
nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder
refraktär)

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	15
2.1.4	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	22
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung	23
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	24
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	24
2.4	Therapiekosten	25
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	43
3.	Bürokratiekostenermittlung	47
4.	Verfahrensablauf	47

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 14. Oktober 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 diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, 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 11. 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 2023 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, Nachweise nach Satz 3 Nummer 2 und 3 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen abweichend von § 35a Absatz 1 Satz 11 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 diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.“ 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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.

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

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

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 diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.12.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel:

Induktionstherapie mit

- R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason) *oder*
- R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) *oder*
- R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin)

gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie²

- b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab *und*
- Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid

² Unter Berücksichtigung der Vorgaben der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 18. Oktober 2023): § 4 Absatz 2 Nummer 4

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. Neben Axicabtagen-Ciloleucel sind für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Lymphom-Entitäten folgende Wirkstoffe zugelassen:

- Eine Zulassung für das übergeordnete Anwendungsgebiet „Non-Hodgkin-Lymphom“ weisen die Wirkstoffe Bleomycin, Carmustin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid, Melphalan, Methotrexat, Methylprednisolon, Mitoxantron, Pixantron, Prednison, Prednisolon, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin und Vindesin auf.
- Eine Zulassung für die Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) bzw. des high-grade B-Zell-Lymphoms (HGBCL) nach einer Erstlinientherapie weisen die Wirkstoffe Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, Rituximab in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) und Lisocabtagen maraleucel auf.

Die genannten Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner gebunden oder decken die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientengruppen nicht vollständig ab.

zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt grundsätzlich eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht. Zudem kann eine Strahlentherapie beispielsweise zur Behandlung von lokalisierten Restmanifestationen des Lymphoms nach Abschluss einer Chemotherapie durchgeführt werden.

zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgenden Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA vor:

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

- Lisocabtagen maraleucel (Beschluss vom 16. November 2023)
- Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022)
- Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. August 2020)
- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 18. Oktober 2023):

- § 4 Ausgeschlossene Methoden: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden (Ausnahmen: a) Patienten, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen und nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung aufweisen; b) 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 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 allgemeine anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie 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. Es liegt eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.

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.

Bei der vorliegenden Patientenpopulation handelt es sich um Erwachsene mit einem frühen Rezidiv bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie.

Aus den evidenzbasierten Therapieempfehlungen der vorliegenden Leitlinien^{3,4,5} geht grundsätzlich hervor, dass sich die Therapie der rezidivierten oder refraktären Patientinnen und Patienten mit HGBL bei Eignung für eine Hochdosistherapie, an der Behandlung der Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL orientiert.

Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Erwachsene mit DLBCL und HGBL, welche innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind und ist hinsichtlich der Eignung bzw. Nicht-Eignung für einen intensiven Therapieansatz nicht eingeschränkt. Die S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie³ unterscheidet in den Behandlungsempfehlungen bezogen auf die Zweitlinientherapie zwischen Hochdosis-fähigen Patientinnen und Patienten mit frühem oder spätem Rezidiv in primär kurativer Therapieintention und der Zweitlinienbehandlung nicht Hochdosis-fähiger Patientinnen und Patienten. Dies

³ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022.

⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. 07.2021, last check 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. (NICE Guideline; Band NG52).

⁵ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology).

bildet sich auch in der vorliegenden schriftlichen Äußerung der DGHO ab. Zudem wird in der S3-Leitlinie ausgeführt, dass vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit neuerer Therapieoptionen die etablierte Einteilung in Hochdosis-fähige und nicht Hochdosis-fähige Patientinnen und Patienten nicht mehr zielführend sei, jedoch weiterhin verwendet wird.

Aus der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass in der klinischen Versorgungspraxis bei frühen Rezidiven bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie das Kriterium der Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten aufgrund der Verfügbarkeit von CAR-T-Zelltherapien nicht mehr relevant sei. Im aktuellen klinischen Versorgungskontext erfolgt gemäß den Aussagen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften die Einordnung der Patientinnen und Patienten zu den möglichen Therapieoptionen in Abhängigkeit ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie.

Die dargestellte Einschätzung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, dass das Kriterium Hochdosisfähigkeit für Patientinnen und Patienten mit frühem Rezidiv bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie im aktuellen Versorgungskontext nicht mehr relevant sei, beruht maßgeblich auf der pivotalen Studienevidenz zu Lisocabtagen maraleucel sowie Axicabtagen-Ciloleucel in der bewertungsgegenständlichen Behandlungssituation. Diese Einschätzung bildet sich jedoch derzeit nicht hinreichend in den vorliegenden Leitlinienempfehlungen ab. Es wird vom G-BA daher als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss zu Axicabtagen-Ciloleucel die Patientengruppen entsprechend der derzeit gültigen Leitlinienempfehlungen in Abhängigkeit der Eignung für eine Hochdosistherapie zu differenzieren.

Unter Einbeziehung der spezifischen Therapieempfehlungen für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Lymphom-Entitäten ergeben sich folgende Patientengruppen:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Kommen Patientinnen und Patienten mit einem frühen Rezidiv basierend auf ihrem Allgemeinzustand bzw. der Komorbidität für eine Hochdosistherapie infrage, stellen gemäß vorliegender Leitlinien und Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften CAR-T-Zelltherapien die wesentliche Behandlungsstrategie dar. Hierbei werden in den vorliegenden Leitlinien die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel empfohlen.

Bei den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um Gentherapien. Hierbei werden autologe T-Zellen durch die Einführung eines chimären Antigenrezeptors genetisch verändert. Der chimäre Antigenrezeptor von Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zielt dabei auf das gleiche Oberflächenantigen, Cluster of Differentiation 19 (CD19), ab.

Das Wirkprinzip der CAR-T-Zellen unterscheidet sich von den Wirkprinzipien der bisher im Anwendungsgebiet eingesetzten Behandlungsoptionen. Im Rahmen der Chemoimmuntherapie werden beim B-Zell-Lymphom Zytostatika bzw. Anti-CD-20 Antikörper eingesetzt, welche keine Gentherapie darstellen. Der nachfolgenden Stammzelltransplantation liegt zwar auch ein zelluläres bzw. immunologisches Wirkprinzip zugrunde, hierbei werden jedoch autologe oder allogene Stammzellen maßgeblich zum Wiederaufbau der Hämatopoese infundiert, welche nicht gentherapeutisch verändert wurden und daher nicht auf ein spezifisches Oberflächenantigen einwirken. Vor Durchführung einer Stammzelltransplantation beim B-Zell-Lymphom ist daher in der Regel eine Chemoimmuntherapie zur Beseitigung der malignen Lymphomzellen erforderlich, wogegen die CAR-T-Zelltherapie auch ohne eine vorherige Chemoimmuntherapie angewendet werden kann.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass das Therapieverfahren der CAR-T-Zelltherapie hinsichtlich der unterschiedlichen Therapieschritte relevante Unterschiede zum bisherigen Behandlungsstandard aufweist. Darüber hinaus ist die Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation nicht gleichzusetzen mit der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine CAR-T-Zelltherapie, welche prinzipiell für ein größeres Patientenkollektiv eine mögliche Therapieoption darstellt.

Während sich die Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien für die Behandlung von B-Zell-Lymphomen nach mindestens zwei Vortherapien bereits länger in der Versorgung etabliert hat, wurden Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel erst vor kurzem für die Zweitlinienbehandlung von B-Zell-Lymphomen in enger zeitlicher Nähe zueinander zugelassen. Auch das Nutzenbewertungsverfahren zu Lisocabtagen maraleucel wurde erst kürzlich abgeschlossen. Hier wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 16. November 2023). Für das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet handelt es sich somit bei der Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien um eine neue Behandlungsoption, welche unter Berücksichtigung von § 6 Absatz 3 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 6 Absatz 5 Satz 1 VerfO zur Gewährleistung einer einheitlichen Bewertung mit der gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden sollte.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zudem auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich erst durch das Hinzutreten des neuen Arzneimittels ergeben, sind außer Betracht zu lassen.

In der Gesamtschau der dargestellten Aspekte ist es aus Sicht des G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Axicabtagen-Ciloleucel geboten, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu der sowohl Lisocabtagen maraleucel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zählen, außer Betracht zu lassen.

In dieser besonderen Fallkonstellation wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachtete Patientengruppe auf den Behandlungsstandard abzustellen, wie er sich ohne das Hinzutreten der zu bewertenden CAR-T-Zelltherapien ergeben würde.

Entsprechend den vorliegenden Leitlinien wurde vor Verfügbarkeit der CAR-T-Zelltherapien eine Platin-basierte Induktionschemotherapie, die bei Ansprechen (komplette Remission (CR) oder partielle Remission (PR)) mittels einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation konsolidiert wird, als Therapiestandard für alle Hochdosis-fähigen Erwachsenen mit einem rezidivierten oder refraktären DLBCL und HGBL nach einer Erstlinientherapie angesehen. Zudem kommt als Konsolidierung nach den Vorgaben der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung⁶ eine allogene Stammzelltransplantation infrage, sofern bei den Patientinnen und Patienten nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erzielt wurde und die Patientinnen und Patienten ein sehr hohes Rezidivrisiko haben oder eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.

Gemäß den vorliegenden Leitlinien werden als Platin-basierte Induktionschemotherapie konkret die Therapieregime GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin), DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) sowie ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) jeweils in Kombination mit Rituximab empfohlen. Entsprechend den Ausführungen der S3-Leitlinien wurden diese Therapieregime in prospektiv-randomisierten Studien miteinander verglichen, wobei bei gleicher Effektivität Unterschiede in der Toxizität festgestellt wurden.^{7,8} Laut wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen diese drei Kombinationstherapien den Versorgungsstandard dar und haben sich im Rahmen der Induktionstherapie als gleichwertig erwiesen. Im Rahmen der Bewertung der Methode „allogene Stammzelltransplantation bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ durch den G-BA wurden die Protokolle R-GDP, R-DHAP und R-ICE bereits als Standardprotokolle für die Induktionstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.⁹ Rituximab ist in der vorliegenden Indikation jedoch nur in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) zugelassen, ebenso sind einzelne Bestandteile der genannten Kombinationstherapien (Cisplatin, Carboplatin, Gemcitabin) in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen.

Anhand der für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassenen Wirkstoffe ist ausschließlich die Platin-freie Induktionstherapie MINE (Mesna, Ifosfamid,

⁶ Stand 18. Oktober 2023

⁷ Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Linch D, Gill D, Trneny M. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. 2009;27:15s

⁸ Crump M, Kuruville J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis C, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY12. J Clin Oncol. 2014;32:3490-6.

⁹ Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen; 9. April 2020

Mitoxantron, Etoposid), welche in der amerikanischen Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nachrangig als weiteres mögliches Therapieregime genannt wird, verfügbar⁵. Aus den Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass MINE über keinen relevanten Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügt und, sofern in der Vergangenheit vereinzelt eingesetzt, mit einer platinhaltigen Therapie konsolidiert wurde. In Übereinstimmung mit der Einschätzung der klinischen Experten wird in allen vorliegenden Leitlinien einhellig eine Platin-haltige Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP präferiert empfohlen, wobei anzumerken ist, dass die Platin-freie Induktionstherapie MINE in der insbesondere für den deutschen Versorgungskontext relevanten S3-Leitlinie keinerlei Erwähnung findet.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz ist für die betrachtete Patientengruppe der Einsatz einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE gegenüber einer Induktionstherapie mit MINE regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV. Die Bestimmung einer CAR-T-Zelltherapie entsprechend den Leitlinienempfehlungen kommt für den vorliegenden Beschluss unter Berücksichtigung des § 6 Absatz 2 Satz 2 SGB V nicht infrage. Daher ist es sachgerecht für die vorliegende Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz der oben genannten Arzneimittelkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungssituation nach § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV, wie diese sich ohne CAR-T-Zelltherapien darstellen würde.

In der Gesamtschau wird für die vorliegende Patientengruppe eine Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE *oder* R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Die vorliegende Patientengruppe umfasst nicht Hochdosis-fähige Erwachsene mit DLBCL und HGBL. Entsprechend den vorliegenden Leitlinienempfehlungen und Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren werden Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem HGBCL entsprechend des rezidivierten oder refraktären DLBCL behandelt.

In den aktuelleren vorliegenden Leitlinien^{3,5} werden als Therapieoptionen einhellig Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid sowie weniger intensive Immunchemotherapieprotokolle, beispielweise Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx), empfohlen.

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. August 2020 wurde für Polatuzumab Vedotin im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.

Der CD19-spezifische Antikörper Tafasitamab ist in Kombination mit Lenalidomid zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 3. März 2022 wurde für Tafasitamab im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.

Bezüglich der weniger intensiven Immunchemotherapien wird in der vorliegenden Evidenz insbesondere die Kombinationstherapie R-GemOx als weitere Therapieoption genannt, ist jedoch für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von R-GemOx nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. R-GemOx wird daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Als weitere zugelassene Therapieoption kommt seit Oktober 2022 die CAR-T-Zelltherapie Lisocabtagen maraleucel für nicht Hochdosis-fähige Patientinnen und Patienten mit DLBCL und HGBCL in Betracht. Das Nutzenbewertungsverfahren zu Lisocabtagen maraleucel in der Zweitlinienbehandlung bei frühen Rezidiven bzw. Refraktärität wurde erst kürzlich abgeschlossen. Für die Patientengruppe, die nicht für eine Hochdosistherapie infrage kommen, wurde kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für diese Patientengruppe vorlagen. Gemäß den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen CAR-T-Zellen auch für nicht Hochdosis-fähige Patientinnen und Patienten eine relevante Therapieoption dar. In der deutschen S3-Leitlinie ist jedoch bezogen auf die Zweitlinienbehandlung nicht Hochdosisfähiger Patientinnen und Patienten keine Empfehlung für den Einsatz von Lisocabtagen maraleucel enthalten. Darüber hinaus wird auf die obigen Ausführungen zu Patientengruppe a) verwiesen, nach denen es für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Axicabtagen-Ciloleucel geboten ist, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu der sowohl Axicabtagen-Ciloleucel als auch Lisocabtagen maraleucel zählen, außer Betracht zu lassen. Lisocabtagen maraleucel wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Aus der vorliegenden Evidenz ergibt sich, dass die Therapieoptionen Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid nicht für alle vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung von Komorbiditäten sowie ggf. der Vortherapie und dem weiteren Therapieverlauf als gleichermaßen geeignet erachtet werden können. Daher wird in der Gesamtschau eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab und Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht Hochdosis-fähige Erwachsene mit DLBCL und HGBCL bestimmt.

Hierbei ist anzumerken, dass das HGBL erst mit der WHO-Klassifikation von Juni 2022 als definitive Entität gelistet wurde und seitdem im Rahmen der Zulassung seitens der EMA explizit benannt wird.¹⁰ Vor dieser Aktualisierung wurden HGBCL unter den DLBCL subsummiert. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht, Therapieoptionen, die vor der Aktualisierung der WHO-Klassifikation im Juni 2022 zugelassen wurden, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl für das DLBCL als auch das HGBL in Betracht zu ziehen.

Die Bestimmung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 SGB V lässt das Verfahren nach § 35c SGB V unberührt.

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde ursprünglich wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel:

- Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
- b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

¹⁰ Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36, 1720–1748 (2022)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Pola-BR (Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab)
- Tafasitamab + Lenalidomid

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 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 DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, 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 die 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. Im Zuge dessen wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.

Diese Änderung hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie ZUMA-7 für die vorliegende Bewertung zur Patientengruppe a) herangezogen werden können. Die Studie ZUMA-7 war Grundlage der Dossierbewertung des IQWiG. Zudem waren die Ergebnisse der Studie ZUMA-7 Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der Studie ZUMA-7 vor. In der laufenden, offenen Phase III-Studie ZUMA-7 wird Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber einer Induktionstherapie mit R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP und R-GDP gefolgt von einer Hochdosischemotherapie (HDCT) mit autologer Stammzelltransplantation (SZT) verglichen. Die Studie wird seit Januar 2018 in 77 Zentren in Australien, Asien, Europa und Nordamerika durchgeführt.

In die Studie wurden Erwachsene mit DLBCL und HGBL mit refraktärer oder rezidivierter Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinientherapie bestehend aus Rituximab und Anthrazyklin-basierter Chemoimmuntherapie eingeschlossen. Zusätzlich musste das Ziel bestehen, mit einer HDCT sowie einer autologen SZT fortzufahren, sofern die Patientinnen und Patienten auf die Induktionstherapie ansprachen, einen guten Allgemeinzustand (ECOG-PS 0-1), eine adäquate Organfunktion und eine radiologisch dokumentierte Erkrankung aufwiesen.

Insgesamt wurden 359 Patientinnen und Patienten - stratifiziert nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv ≤ 6 Monate vs. Rezidiv > 6 und ≤ 12 Monate nach Erstlinientherapie) und nach sekundärem altersadjustiertem internationalem prognostischem Index (sAAPI) (0 oder 1 vs. 2 oder 3) - im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel (N = 180) oder Induktion + HDCT + autologe SZT (N = 179) randomisiert eingeschlossen.

Die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel entsprach den Vorgaben der Fachinformation. In der Zeit zwischen Leukapherese und Lymphodepletion konnten die Patientinnen und Patienten bei Bedarf eine Brückentherapie mit Kortikosteroiden nach Maßgabe der Prüfvärztin bzw. des Prüfarztes erhalten. Eine Brückentherapie in Form einer Chemoimmuntherapie war in der Studie ZUMA-7 nicht erlaubt. Patientinnen und Patienten mit einem Progress der Erkrankung nach vorherigem Ansprechen zu Tag 50 konnten erneut eine Lymphodepletion und eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel erhalten.

Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten zunächst eine Induktionstherapie mit 2 bis 3 Zyklen R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP oder R-GDP nach Ermessen der Prüfvärztin oder des Prüfarztes. Patientinnen und Patienten, die nach 2 bis 3 Zyklen Induktionstherapie (ca. zu Tag 50) ein partielles oder komplettes Ansprechen auf die Therapie gemäß der Lugano-Klassifikation (Cheson et al.; 2014) erreichten, erhielten anschließend eine HDCT und eine autologe SZT.

Antineoplastische Folgetherapien lagen in beiden Studienarmen im Ermessen der Prüfvärztin bzw. des Prüfarztes und waren ohne Einschränkung möglich. Insgesamt erhielten zum 2.

Datenschnitt im Interventionsarm 49 % und im Vergleichsarm 72 % der Patientinnen und Patienten mindestens 1 Folgetherapie, hierzu zählten im Interventionsarm die Chemo(immun)therapie (81 %) sowie die Hochdosistherapie gefolgt von autologer SZT (15 %) und im Vergleichsarm die autologe CD19-CAR-T-Therapie (77 %).

Primärer Endpunkt der Studie ZUMA-7 ist das Ereignisfreie Überleben (EFS). Zudem liegen Ergebnisse zu weiteren Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Es wurden bisher zwei Datenschnitte durchgeführt. Beim Datenschnitt am 18.03.2021 handelt es sich um die primäre EFS Analyse und 1. Interimsanalyse für das Gesamtüberleben. Der Datenschnitt am 25.01.2023 war die finale Analyse zum Gesamtüberleben.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Vergleichsarm der Studie ZUMA-7 wurde R-DHAP, R-ICE, R-ESHAP oder R-GDP mit anschließender HDCT und SZT eingesetzt. Das in der Studie ZUMA-7 verabreichte R-ESHAP-Regime wird in der S3-Leitlinie nicht explizit aufgeführt, wurde in der Studie jedoch nur bei 3 % der Patientinnen und Patienten eingesetzt. Insgesamt wird die zweckmäßige Vergleichstherapie, die mit Änderungen für den vorliegenden Beschluss bestimmt worden ist, als umgesetzt bewertet.

zur Durchführung der Studie ZUMA-7

Im European Public Assessment Report (EPAR) für Axicabtagen-Ciloleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet weist die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) daraufhin, dass im Studienverlauf nicht sichergestellt war, dass die Studiendurchführung und das Studienmonitoring voneinander abgeschirmt waren, wodurch die Studienintegrität der Studie ZUMA-7 von der EMA jedoch nicht in Frage gestellt wird¹¹. Vom IQWiG wurde diesbezüglich ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotential festgestellt. Somit sei nicht sichergestellt, dass die Protokolländerungen in Amendment 5, mit der die Auslöser für die primäre EFS-Analyse von 270 auf 250 EFS-Ereignisse und für die erste OS-Analyse von 140 auf 110 Todesfälle reduziert wurden ohne Kenntnis der Daten vorgenommen worden war. Der pharmazeutische Unternehmer erläutert dazu, dass die Protokolländerungen in Amendment 5 auf der Grundlage der verfügbaren gepoolten und verblindeten Daten ausgelöst und mit einem Plateau der beobachteten EFS-Ereignisse über beide Studienarme begründet wurde. Diese Erklärung erscheint plausibel. Es zeigte sich, dass zwischen der primären EFS-Analyse (1. Datenschnitt) und dem 2. Datenschnitt nur noch sehr wenige EFS-Ereignisse hinzukamen. Für die vorliegende Bewertung wird die vom IQWiG beschriebene Unsicherheit zwar einbezogen, es wird jedoch allein darauf basierend kein hohes Verzerrungspotential übergreifend für alle Studienendpunkte abgeleitet.

Darüber hinaus war in der Studie ZUMA-7 nur die Gabe von Kortikosteroiden als Brückentherapie zwischen Leukapherese und Axicabtagen-Ciloleucel Infusion erlaubt. Dieses Vorgehen in der Studie ZUMA-7 wird für die Nutzenbewertung vor dem Hintergrund der Ausführungen der klinischen Stellungnehmer hierzu als akzeptabel erachtet. Die Kliniker

¹¹ European Medicines Agency. Yescarta; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 18.08.2023]. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

haben in ihren Stellungnahmen erläutert, dass die Beantwortung der Frage der Brückentherapie derzeit im Fluss sei. Die Empfehlung der S3-Leitlinie für eine Brückentherapie mit einer platinhaltigen Chemoimmuntherapie beruhe auf Konsens und nicht auf Evidenz und bezieht sich ausschließlich auf die Drittlinientherapie. Auch die mittlerweile vorliegende Evidenz für die Zweitlinie aus den Studien ZUMA-7, TRANSFORM und BELINDA kann keine Vorteile einer bestimmten Brückentherapie schlüssig belegen. Daher könne der Verzicht auf eine platinbasierte Chemoimmuntherapie als Brückentherapie nicht als Abweichung vom Versorgungsstandard aufgefasst werden. Es ergibt sich keine erhöhte Unsicherheit für die vorliegende Nutzenbewertung.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie ZUMA-7 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu den Folgetherapien vor. Die eingesetzten Folgetherapien werden grundsätzlich als angemessen eingeschätzt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel. Das Ausmaß der Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine geringe Verbesserung bewertet.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant.

Für die Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes näherungsweise kann der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) herangezogen werden.

Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

Für die Bewertung ist potenziell der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie zusätzlich auch die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses relevant.

In der Studie ZUMA-7 war das EFS definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Tod jeglicher Ursache
- Krankheitsprogression
- Stabile Erkrankung (SD) als bestes Ansprechen bis Studientag 150 nach der Randomisierung

- Beginn einer neuen Lymphomtherapie

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse für den Endpunkt EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung nur für den 1. Datenschnitt vor. Ergebnisse für den Endpunkt EFS gemäß Beurteilung durch die Prüferin bzw. den Prüfer werden für den 1. und 2. Datenschnitt vorgelegt. Mit den Daten, die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt wurden, wird klargelegt, dass das EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung zum 2. Datenschnitt nicht mehr erhoben wurde. Für diesen Endpunkt decken die Ergebnisse des 1. Datenschnitts somit den längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum ab.

Für den Endpunkt „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ ging aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht hervor, ob dieser per se ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden Angaben zu den Gründen für die Ereignisse im Endpunkt „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ im Vergleichsarm gemäß verblindeter zentraler Beurteilung vorgelegt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung vor. In dieser Sensitivitätsanalyse wurde gemäß pharmazeutischem Unternehmer anstelle des Beginns einer neuen Lymphomtherapie aus jeglichem Grund nur der Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken als qualifizierendes Ereignis für den Endpunkt EFS gewertet. Der pharmazeutische Unternehmer definiert das EFS im Rahmen dieser Sensitivitätsanalyse als Krankheitsprogression, Tod jeglicher Ursache oder Resterkrankung, die zu Beginn einer neuen Lymphomtherapie führt.

Für die Bewertung des Endpunktes Scheitern des kurativen Therapieansatzes werden die Auswertungen zum EFS gemäß zentraler Beurteilung (Datenschnitt am 18.03.2021), die Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung des Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken als qualifizierendes Ereignis (Datenschnitt am 18.03.2021) sowie die Sensitivitätsanalysen des IQWiG zugrunde gelegt.

Hinsichtlich der Fragestellung, inwieweit der Endpunkt EFS das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abbilden kann, ist die vorliegende Operationalisierung des Endpunkts EFS mit Unsicherheiten versehen. Vom IQWiG wurde angeführt, dass für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm nach der Induktionstherapie eine CR oder PR erreicht hatten, unklar sei, warum sie im Anschluss keine Stammzelltransplantation erhielten. Insbesondere verblieben für das Ereignis „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ Unsicherheiten, ob bei einem Teil der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms Gründe vorliegen, die nicht notwendigerweise ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellen. Die Vertreter der klinischen Fachgesellschaften führten im Stellungnahmeverfahren dazu aus, dass bei der Entscheidung, ob nach Induktionstherapie eine Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation erfolgen kann, nicht nur das Erreichen von CR oder PR sondern auch der Allgemeinzustand der meist älteren und durch die toxischen Induktionstherapien sehr belasteten Patientinnen und Patienten sowie andere Laborparameter (LDH) und klinische Symptome, die nach Bildgebung auftreten können, herangezogen werden. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, der im Vergleichsarm keine

SZT bekommen hat, entspricht dem vorheriger Studien im Anwendungsgebiet (z.B. TRANSFORM Studie).

Zur endgültigen Klärung der Frage, warum im Vergleichsarm Patientinnen und Patienten mit CR oder PR nach Induktionstherapie keine SZT erhielten, wäre eine detailliertere Auflistung der Gründe für das Scheitern dieses kurativen Ansatzes wünschenswert gewesen. Zudem ist zur umfassenderen Abbildung des Scheiterns des kurativen Ansatzes notwendig, auch das Nichterreichen eines CR nach Abschluss der Therapie als eigenständiges qualifizierendes Ereignis zu erfassen. Diese Angaben liegen nicht vor.

Insgesamt werden somit die Ergebnisse zum EFS trotz bestehender Unsicherheiten auch vor dem Hintergrund großer Effekte in fast allen vorliegenden Analysen als hinreichend aussagekräftig beurteilt, um eine Bewertung hinsichtlich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes vorzunehmen. In diesem Fall wird zudem das Ergebnis zum Gesamtüberleben in die weitergehende Beurteilung mit einbezogen, das einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel aufzeigt. In Anbetracht der Unsicherheiten und unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalysen wird insgesamt ein Vorteil von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT festgestellt, dessen Ausmaß sich nicht quantifizieren lässt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zur Symptomatik erhoben mittels der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens und zum Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS zum 1. Datenschnitt vom 18.03.2021 vor. Im Dossier wurden keine Daten zum relevanten 2. Datenschnitt vorgelegt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Auswertungen vor.

Insgesamt bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Datenqualität und Auswertbarkeit der erhobenen patientenberichteten Endpunkte in der Studie ZUMA-7:

Der Anteil fehlender Werte steigt im Studienverlauf stark an, sodass bereits zur Erhebung an Tag 100 im Vergleichsarm nur noch < 50 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in den Auswertungen berücksichtigt werden. Zusätzlich liegt ein hoher differenzieller Anteil an in der Auswertung fehlenden Patientinnen und Patienten vor.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten zu Symptomatik und Gesundheitszustand werden aus diesen Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie ZUMA-7 anhand der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens erhoben.

Es wird auf die obigen Ausführungen zum Endpunkt Symptomatik verwiesen. Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

In der Studie ZUMA-7 wurden unerwünschte Ereignisse (UE) bis zum Studientag 150 oder bis zum Wechsel auf eine andere Lymphomtherapie, je nachdem was zuerst eintrat, erfasst.

Bei der vorgelegten Auswertungspopulation handelt es sich um das Safety-Analysis-Set, welches im Interventionsarm nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben. Hierbei gehen UE dieser Patientinnen und Patienten, die während der vorbereitenden Prozesse, d. h. Leukapherese, Brückentherapie und Lymphodepletion auftraten, nicht in die Auswertung ein. Im Gegensatz dazu, werden im Vergleichsarm alle Patientinnen und Patienten in den Auswertungen berücksichtigt, die eine Dosis der Induktionstherapie erhalten haben.

Dies ist problematisch, da für die Nutzenbewertung Auswertungen notwendig sind, in der UE die während der vorbereitenden Prozesse und Wartezeit bis zur Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel berücksichtigt werden. Es handelt sich somit um eine unvollständige Analysepopulation.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu Endpunkten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Damit ist eine Abwägung von Nutzen und Schaden für Axicabtagen-Ciloleucel auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel liegen Daten aus der offenen, randomisierten Phase III-Studie ZUMA-7 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Axicabtagen-Ciloleucel. Das Ausmaß der Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine geringe Verbesserung bewertet.

In der Endpunktkategorie Morbidität wird basierend auf den Ergebnissen zu dem Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) hinsichtlich des Scheitern des kurativen Therapieansatzes ein Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel festgestellt. Das Ausmaß dieses Vorteils lässt sich aufgrund von relevanten Unsicherheiten jedoch nicht quantifizieren.

Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC-QLQ-C30) und dem Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-VAS) liegen aufgrund eines zu hohen Anteils fehlender Werte sowie des hohen differenziellen Anteils an in der Auswertung fehlender Patientinnen und Patienten keine geeigneten Daten vor. Dies trifft auch auf die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC-QLQ-C30) zu.

Die vorliegenden Auswertungen für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Damit ist eine Abwägung von Nutzen und Schaden für Axicabtagen-Ciloleucel auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich.

In der Gesamtbewertung wird daher für Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung des DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber einer Induktionschemotherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, laufenden Phase III-Studie ZUMA-7.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

Limitationen ergeben sich daraus, dass für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mit EORTC QLQ-C30, sowie Gesundheitszustand, erhoben mit EQ-5D VAS, und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine geeigneten Daten vorliegen.

In der Gesamtschau der beschriebenen Limitationen wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.

b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten aus der 1-armigen Studie ALYCANTE vor, in der 62 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, nach einer Erstlinientherapie mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden. Da es sich hierbei nicht um einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt, ist die Studie ALYCANTE nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen 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 Absatz 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 Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen aus der pivotalen Studie ZUMA-7 waren für die Nutzenbewertung nicht geeignet, weshalb eine Abwägung von Nutzen und Schaden für Axicabtagen-Ciloleucel auf Basis der vorgelegten Daten in der vorliegenden Bewertung nicht möglich gewesen war.

Dem liegt insbesondere zugrunde, dass vom pharmazeutischen Unternehmer eine nicht sachgerechte Auswertungspopulation für die dargelegten Ergebnisse zu Nebenwirkungen herangezogen worden war, in der Daten zu unerwünschten Ereignissen aus dem Interventionsarm der Studie ZUMA-7 unberücksichtigt blieben.

Auflagen der Befristung

Für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung sollen Auswertungen zu allen Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen in der Studie ZUMA-7 vorgelegt werden, die auf einer Auswertungspopulation basieren, die im Interventionsarm nicht nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben, sondern mit der unerwünschte Ereignisse auch während der vorbereitenden Prozesse, d. h. Leukapherese, Brückentherapie und Lymphodepletion, umfasst werden. Laut Studienprotokoll sowie den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 4 des Dossiers sind in der Studie ZUMA-7 unerwünschte Ereignisse auch während der vorbereitenden Prozesse bzw. seit Randomisierung erhoben worden.

Zudem sollen für diese Auswertungen Ereigniszeitanalysen vorlegt werden.

Im Übrigen sollen im Dossier für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie ZUMA-7, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, vorgelegt werden.

Hierfür erachtet der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Juli 2024 als angemessen.

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 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Axicabtagen-Ciloleucel erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Axicabtagen-Ciloleucel aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 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.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen hinsichtlich ihrer Eignung für eine Hochdosistherapie unterschieden.

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Für diese Patientengruppe liegen Daten der Phase III-Studie ZUMA-7 zum Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber einer Induktionstherapie (R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP oder R-GDP) + HDT + autologer SZT vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Axicabtagen-Ciloleucel. Das Ausmaß der Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine geringe Verbesserung bewertet.

In der Endpunktkategorie Morbidität wird basierend auf den Ergebnissen zu dem Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) hinsichtlich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes ein Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel festgestellt. Das Ausmaß dieses Vorteils lässt sich aufgrund von relevanten Unsicherheiten jedoch nicht quantifizieren.

Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC-QLQ-C30) und dem Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-VAS) liegen keine geeigneten Daten vor. Dies trifft auch auf die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC-QLQ-C30) zu.

Die vorliegenden Auswertungen für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Damit ist eine Abwägung von Nutzen und Schaden für Axicabtagen-Ciloleucel auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich.

In der Gesamtbewertung wird für Axicabtagen-Ciloleucel ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber einer Induktionschemotherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation festgestellt.

In der Gesamtschau der vorliegenden Limitationen wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.

Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juli 2024 befristet, weil zusätzliche Auswertungen zu Nebenwirkungen als notwendig erachtet werden

- b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Für die Nutzenwertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Ergebnisse aus der 1-armigen Studie ALYCANTE vorgelegt. Da es sich hierbei nicht um einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt, ist die Studie ALYCANTE nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

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).

Im vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dossier liegt eine Unterschätzung der als Ausgangsbasis herangezogenen Inzidenz mit DLBCL und HGBL sowie eine Einschränkung der Zielpopulation vor, die über das in der Fachinformation genannte Anwendungsgebiet hinausgeht.

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 16. November 2023)¹². Hier liegt eine validere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.

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 ein Patientenpass 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-

¹² Nutzenbewertungsverfahren D-951 Lisocabtagen maraleucel

Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von 1 Dose 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 Patientinnen- und Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Axicabtagen-Ciloleucel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Infusion 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 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 des zu bewertenden Arzneimittels an.

Axicabtagen-Ciloleucel ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechend qualifizierten stationären Behandlungseinrichtungen abgegeben und angewendet. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Axicabtagen-Ciloleucel wird entsprechend den Angaben in der zugrunde liegenden Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Induktionschemotherapien vor Stammzelltransplantation

Für die Induktionschemotherapien R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin), R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid) und R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin) besteht keine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für die Kostenberechnung im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung dieser Kombinationstherapien legt der G-BA entsprechend der Empfehlung der S3-Leitlinie 2 – 3 Zyklen zugrunde³. Weiter wird für die Behandlungsschemata und Dosierungen in Bezug auf die Kombinationstherapie R-GDP auf die in der S3-Leitlinie referenzierte Studie von Crump et al. (2014)⁸ sowie in Bezug auf die Kombinationstherapien R-ICE und R-DHAP auf die in der S3-Leitlinie referenzierte Studie von Gisselbrecht et al. (2010)¹³ abgestellt.

Stationäre Behandlungen

Einige Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden stationär durchgeführt. Berechnungsgrundlage der stationären Kosten bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG (Diagnosis Related Group, diagnosebezogene Fallgruppierung) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2023 (4 000,71 €) ergeben. Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser ergibt sich aus der mittleren Verweildauer der betreffenden DRG multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG (ab dem 1. Januar 2023: 230 €) und der behandlungsspezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation.

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

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>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>				
<i>Induktionschemotherapie</i>				
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)⁸</i>				

13 Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010;28 (27):4184-90

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 + 8)	2 – 3	2	4 – 6
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 – 12
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)¹³</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1, zusätzlich einmalig am Tag vor dem ersten Zyklus))	2 – 3	1	3 – 4
Ifosfamid	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 – 3	1	2 – 3
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 – 3	1	2 – 3
Etoposid	3 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 3)	2 – 3	3	6 – 9
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)^{8,13}</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1; zusätzlich einmalig optional am Tag vor dem ersten Zyklus)	2 – 3	1	2 – 4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 – 12
Cytarabin	2 x an Tag 2 eines 21-Tage-Zyklus	2 – 3	1	2 – 3
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
<i>Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation</i>				
Stammzellentnahme bei Eigenspender mit Chemotherapie oder mit schwersten Komplikationen oder Komorbiditäten (CC), Alter > 15 Jahre	einmalig		15,9 (mittlere Verweildauer)	15,9
autologe Stammzelltransfusion	einmalig		23,4 (mittlere Verweildauer)	23,4
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>				
<i>Induktionstherapie</i>				
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)⁸</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag -1)	2 – 3	1	2 – 3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 + 8)	2 – 3	2	4 – 6
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 – 12
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)¹³</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstagen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1; zusätzlich einmalig am Tag vor dem ersten Zyklus)	2 – 3	1	3 – 4
Ifosfamid	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 – 3	1	2 – 3
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 – 3	1	2 – 3
Etoposid	3 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 3)	2 – 3	3	6 – 9
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)^{8,13}</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1; zusätzlich einmalig optional am Tag vor dem ersten Zyklus)	2 – 3	1	2 – 4
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 – 12
Cytarabin	2 x an Tag 2 eines 21-Tage-Zyklus	2 – 3	1	2 – 3
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
<i>Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation</i>				
Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie	einmalig		7,5 (mittlere Verweildauer)	7,5
allogene Stammzelltransfusion	einmalig		35,0 (mittlere Verweildauer)	35,0

- b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

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>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>				
Polatuzumab Vedotin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	1	6,0
Bendamustin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	2	12,0
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	1	6,0
<i>Tafasitamab + Lenalidomid</i>				
Tafasitamab	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 4, 8, 15 und 22 (28-Tage-Zyklus)	13,0	<u>Zyklus 1:</u> 5	33,0
	<u>Zyklus 2 + 3:</u> Tag 1, 8, 15, 22 (28-Tage-Zyklus)		<u>Zyklus 2 + 3:</u> 4	
	<u>Zyklus 4 bis Progress:</u> Tag 1 und 15 (28-Tage-Zyklus)		<u>ab Zyklus 4:</u> 2	
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	12,0	21	252,0

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).¹⁴

Für das zu bewertende 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 Axicabtagen-Ciloleucel sind unabhängig von der konkreten Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeutel.

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

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 Einzelfusionsbeutel	1	1 Einzelfusionsbeutel
	≥ 100 kg: 2 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (ab 100 kg unabhängig)	2 x 10 ⁸ CAR-positive T-Zellen			

¹⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	vom Körpergewicht)				

Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>					
<i>Induktionschemotherapie</i>					
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)⁸</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 3	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ² = 1 900 mg	1 900 mg	1 x 2 000 mg	4 – 6	4,0 x 2 000 mg – 6,0 x 2 000 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 – 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 100 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 100 mg + 3,0 x 50 mg
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)¹³</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	3 – 4	3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Ifosfamid	5 000 mg/m ² = 9 500 mg	9 500 mg	2 x 5000 mg	2 – 3	4,0 x 5000 mg – 6,0 x 5000 mg
Carboplatin	AUC = 5 (= 641,4 mg); max. 800 mg	641,4, mg – 800 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg – 1 x 600 mg + 4 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 600 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 3,0 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					– 2,0 x 600 mg + 8,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 12,0 x 50 mg
Etoposid	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	1 x 200 mg	6 – 9	6,0 x 200 mg – 9,0 x 200 mg
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)^{8,13}</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 4	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 – 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cytarabin	2 x täglich 2 000 mg/m ² = 2 x 3 800 mg	7 600 mg	4 x 2 000 mg	2 – 3	8,0 x 2 000 mg – 12,0 x 2 000 mg
Cisplatin	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	2 – 3	4,0 x 100 mg – 6,0 x 100 mg
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>					
<i>Induktionstherapie</i>					
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)⁸</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 3	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ² = 1 900 mg	1 900 mg	1 x 2 000 mg	4 – 6	4,0 x 2 000 mg – 6,0 x 2 000 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 - 12	8,0 x 40 mg –

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					12,0 x 40 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 100 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 100 mg + 3,0 x 50 mg
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)¹³</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	3 – 4	3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Ifosfamid	5 000 mg/m ² = 9 500 mg	9 500 mg	2 x 5000 mg	2 – 3	4,0 x 5000 mg – 6,0 x 5000 mg
Carboplatin	AUC = 5 (= 641,4 mg); max. 800 mg	641,4, mg – 800 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg – 1 x 600 mg + 4 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 600 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 3,0 x 50 mg – 2,0 x 600 mg + 8,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 12,0 x 50 mg
Etoposid	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	1 x 200 mg	6 – 9	6,0 x 200 mg – 9,0 x 200 mg
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)^{8,13}</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 4	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 - 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cytarabin	2 x täglich 2 000 mg/m ²	7 600 mg	4 x 2 000 mg	2 – 3	8,0 x 2 000 mg –

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	= 2 x 3 800 mg				12,0 x 2 000 mg
Cisplatin	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	2 – 3	4,0 x 100 mg – 6,0 x 100 mg

b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

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 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>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>					
Polatuzu-mab Vedotin	1,8 mg/kg = 138,6 mg	138,6 mg	1 x 140 mg	6,0	6,0 x 140 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Benda-mustin	90 mg/m ² = 171 mg	171 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12,0	12,0 x 100 mg + 36,0 x 25 mg
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	6,0	6,0 x 500 mg + 18,0 x 100 mg
<i>Tafasitamab + Lenalidomid</i>					
Tafasitamab	12 mg/kg = 924 mg	924 mg	5 x 200 mg	33,0	165,0 x 200 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	252,0	252,0 x 25 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.

Stationäre Behandlungen:

Be-rechnungs-jahr	DRG	Mitt-lere Ver-wei-lauer [d]	DRG-Bewer-tungs-relation (Haupt-abtei-lung)	Bundes-basisfall-wert	Pflege-erlös-bewer-tungs-relation	Pflege-ent-gelt-wert	Fallpau-schalenerlös	Pflege-erlös	Summe Fallpau-schalenerlös und Pflegeerlös
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation									
2023	R61G	7,5	0,992	4 000,71 €	0,7667	230 €	3 968,70 €	1 323,56 €	5 291,26 €
2023	A04E	35,0	9,226	4 000,71 €	1,9083	230 €	36 910,55 €	15 362,82 €	52 272,37 €
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation									
2023	A42A	15,9	1,979	4 000,71 €	0,7723	230 €	7 917,41 €	2 824,30 €	10 741,71 €
2023	A15C	23,4	5,380	4 000,71 €	1,2260	230 €	21 523,82 €	6 598,33 €	28 122,15 €

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 € ¹⁵	272 000 €

¹⁵

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Rituximab</i>					
Rituximab 500 mg	2 IFK	3 639,53 €	2,00 €	350,68 €	3 286,85 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 819,93 €	2,00 €	172,53 €	1 645,40 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	748,12 €	2,00 €	69,93 €	676,19 €
<i>Gemcitabin</i>					
Gemcitabin 2000 mg	1 IFK	194,23 €	2,00 €	8,68 €	183,55 €
<i>Dexamethason</i>					
Dexamethason 40 mg	10 TAB	46,29 €	2,00 €	0 €	44,29 €
Dexamethason 40 mg	20 TAB	81,59 €	2,00 €	0 €	79,59 €
<i>Cisplatin 142,5 mg</i>					
Cisplatin 100 mg	1 IFK	84,13 €	2,00 €	9,22 €	72,91 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,73 €	2,00 €	4,61 €	41,12 €
<i>Cisplatin 190 mg</i>					
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	2,00 €	3,10 €	71,49 €
<i>Ifosfamid</i>					
Ifosfamid 5 g	1 IFK	177,77 €	2,00 €	7,90 €	167,87 €
<i>Carboplatin</i>					
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	13,74 €	285,10 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	2,00 €	1,11 €	31,55 €
<i>Etoposid</i>					
Etoposid 200 mg	1 IFK	81,90 €	2,00 €	3,35 €	76,55 €
<i>Cytarabin</i>					
Cytarabin 2000 mg	1 ILL	77,06 €	2,00 €	3,12 €	71,94 €
<i>Bendamustin</i>					
Bendamustin 25 mg	5 PKI	414,43 €	2,00 €	51,01 €	361,42 €
Bendamustin 25 mg	1 PKI	99,39 €	2,00 €	11,15 €	86,24 €
Bendamustin 100mg	5 PKI	1 620,96 €	2,00 €	204,07 €	1 414,89 €
Bendamustin 100 mg	1 PKI	331,03 €	2,00 €	40,46 €	288,57 €
<i>Weitere Arzneimittel</i>					
Polatuzumab vedotin 140 mg	1 PIK	10 680,39 €	2,00 €	433,33 €	10 245,06 €
Tafasitamab 500 mg	1 PKI	654,48 €	2,00 €	61,05 €	591,43 €
Lenalidomid 25 mg	63 HKP	117,32 €	2,00 €	8,38 €	106,94 €
Abkürzungen: AMP = Ampullen; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILL = Injektions-/Infusionslösung; TAB = Tabletten PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

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 5aSGB 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 der Fachinformation für Axicabtagen-Ciloleucel lediglich empfohlen. Da in der Fachinformation von Polatuzumab vedotin diesbezüglich keine konkreten Dosierungsempfehlungen ausgewiesen sind, können diese Kosten nicht beziffert werden.

Mesna wird in Kombination mit Ifosfamid zur Prophylaxe einer hämorrhagischen Zystitis gegeben.

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

Bei Axicabtagen-Ciloleucel handelt es sich um ein autologes Zellprodukt, welches aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt wird. 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 Axicabtagen-Ciloleucel 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.

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 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>Induktionschemotherapien (R-GDP, R-DHAP, R-ICE) vor autologer <u>oder</u> allogener Stammzelltransplantation</i>							
<i>Rituximab (R-GDP, R-DHAP, R-ICE)</i>							
<i>HBV-Diagnostik</i>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP: 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €

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
<i>Prämedikation (R-GDP)</i>							
Dimetinden (1mg/ 10kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,53 €	16,19 €	2,0 – 3,0	16, 19 € – 32,38 €
Paracetamol ¹⁶ (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	2,0	2,68 €
	– 10 TAB 1000 mg	– 3,32 €	– 0,17 €	– 0,14 €	– 3,01 €	– 3,0	– 3,01 €
<i>Prämedikation (R-DHAP)</i>							
Dimetinden (1mg/ 10kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,53 €	16,19 €	2,0 – 4,0	16, 19 € – 32,38 €
Paracetamol ¹⁶ (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	2,0	2,68 €
	– 10 TAB 1000 mg	– 3,32 €	– 0,17 €	– 0,14 €	– 3,01 €	– 4,0	– 3,01 €
<i>Prämedikation (R-ICE)</i>							
Dimetinden (1mg/ 10kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,53 €	16,19 €	3,0 – 4,0	32,38 €
Paracetamol ¹⁶ (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	3,0	2,68 €
	– 10 TAB 1000 mg	– 3,32 €	– 0,17 €	– 0,14 €	– 3,01 €	– 4,0	– 3,01 €
<i>Cisplatin (R-GDP, R-DHAP)</i>							
<p>Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.</p>							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	2,0 – 3,0	91,10

¹⁶ Festbetrag

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
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	6 x 1 000 ml INF	25,09 €	1,25 €	2,05 €	21,79 €	2,0 –	21,79 € –
	10 x 1 000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	3,0	54,37 €
Mesna (R-ICE)							
Mesna (Bolus mit 1 900 mg Mesna (= 20 % der Ifosfamid-Dosis), gefolgt von 24-Stunden- Dauerinfusion mit mindestens 1 900 mg bis zu 9 500 mg (= 20 % - 100 % der Ifosfamid-Dosis), gefolgt von nachträglicher Infusion mit bis zu 4 750 mg Mesna (= 0 % - 50 % der Ifosfamid-Dosis) für 6 – 12 Stunden	Bolus mit 1900 mg gefolgt von 24-Stunden-Dauerinfusion mit 1900 mg						
	10 ILO 400 mg	32,26 €	2,00 €	0,99 €	29,27 €	2 - 3	58,54 € - 87,81 €
	Bolus mit 1900 mg gefolgt von 24-Stunden-Dauerinfusion mit 9500 mg gefolgt von nachträglicher Infusion von 4750 mg						
	50 AMP 400 mg	148,19 €	2,00 €	17,33 €	128,86 €	2-3	257,72 € - 386,58 €
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab							
Bendamustin und Rituximab							
HBV-Diagnostik							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP: 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
Hepatitis-B HBV- Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
Rituximab							
Prämedikation							
Dimetinden (1mg/ 10kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,53 €	16,19 €	6,0	48,57 €
Paracetamol ¹⁶ (500 mg – 1 000 mg, p.o.)	10 TAB zu 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	6,0	2,68 €
	– 10 TAB	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		– 3,01 €

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 1 000 mg						
Abkürzungen: AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; TAB = Tabletten; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung							

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2023

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:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind
- 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

b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

- 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. 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 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.

Mit Schreiben vom 7. November 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 1. Dezember 2023 übermittelt.

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	31. Oktober 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
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