

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)
Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute
lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiviert / refraktär, 0 ≤ 25
Jahre)

Vom 15. Februar 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel (Kymriah) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	15
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	16
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	16
2.4	Therapiekosten	17
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	22
3.	Bürokratiekostenermittlung	26
4.	Verfahrensablauf	26

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.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden

Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff (Kymriah) am 16. März 2020 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 17. September 2020 wurde eine Befristung bis zum 1. September 2023 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nummer 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Kymriah am Tag des Fristablaufs erneut.

Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 31. August 2023 fristgerecht das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht (§ 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO).

Kymriah zur Behandlung der rezidivierten oder refraktären B-Zell-akuten lymphatischen Leukämie (B-Zell-ALL) bei Patientinnen und Patienten bis 25 Jahren 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.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden auf der Grundlage der Zulassungsstudie/n durch den G-BA bewertet.

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um eine Gentherapie im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2023 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 Verfo festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel (Kymriah) gemäß Fachinformation

Kymriah wird angewendet zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Februar 2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf die Daten der einarmigen Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X eingereicht. Zudem führt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich unter Verwendung des Propensity-Score-Verfahrens gegenüber retrospektiven patientenindividuellen Daten des German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL)-Registers, ALL-REZ-BFM-Registers und des ALL-SZT-BFM-Registers durch.

Studie ELIANA

Bei der Studie ELIANA handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie zu Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Studie ELIANA ist eine einarmige, multizentrische und unkontrollierte Phase II-Studie, welche an 23 Studienzentren weltweit zwischen 2015 und 2022 durchgeführt wurde.

Ein Studieneinschluss fand nach einer Screening-Phase statt, innerhalb welcher die Leukapherese zur Herstellung der CAR-T-Zellen durchgeführt wurde. Darauf folgte eine mehrwöchige Prä-Infusionsphase, innerhalb welcher die Patientinnen und Patienten zunächst eine oder mehrere Brückenchemotherapien erhalten konnten. Zwei bis 14 Tage vor der geplanten Tisagenlecleucel-Infusion musste die lymphozytendepletierende Chemotherapie abgeschlossen sein.

Von den 98 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (ITT-Population) erhielten 83 (94,7 %) eine Chemotherapie zur Überbrückung und 78 (79,5 %) eine Lymphozytendepletion. Zwischen der Screeningphase, innerhalb welcher die Leukapherese stattfand, und der Infusion von Tisagenlecleucel lagen in der Studie ELIANA im Median 2,61 Monate.

80 Patientinnen und Patienten haben eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten (FAS-Population). Bei 18 Patientinnen und Patientinnen wurde Tisagenlecleucel maßgeblich aufgrund technischer Probleme (keine Produktfreigabe) oder Tod nicht infundiert. Insgesamt sind 31 Patientinnen und Patienten in die Langzeitnachbeobachtungsstudie LTFU A2205B übergegangen.

Die Patientinnen und Patienten der ITT-Population waren im Median 11 Jahre alt. Der überwiegende Anteil wies einen Karnofsky/Lansky-Performance-Status von ≥ 80 sowie einen ZNS-Status von 1 auf. Fast alle Patientinnen und Patienten hatten keine Vortherapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin erhalten und bei 40,2 % der Patientinnen und Patienten wurde keine vorherige Stammzelltransplantation durchgeführt. Im Median wiesen die Patientinnen und Patienten 3 vorherige Therapielinien auf.

53,8 % der Patientinnen und Patienten erhielten nach der Tisagenlecleucel-Infusion eine Folgetherapie. Hiervon wurde bei 22,5 % eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) durchgeführt, wobei 20 % der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der alloSZT in Remission waren.

Für die Nutzenbewertung liegen Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen des finalen Datenschnittes der ELIANA-Studie vom 17. November 2022 vor. Zudem liegt ein Datenschnitt der Langzeitnachbeobachtungsstudie A2205B vom 3. Mai 2022 mit Daten zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Für die Nutzenbewertung wird der Datenschnitt der ELIANA-Studie vom 17. November 2022 herangezogen sowie zusätzlich für die Endpunktkategorie Mortalität und den Morbiditätsendpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) die Daten der Langzeitnachbeobachtungsstudie A2205B vom 3. Mai 2022.

Studie ENSIGN

Bei der Studie ENSIGN handelt es sich um eine einarmige, multizentrische und unkontrollierte Phase II Studie, welche ursprünglich als supportive Studie im Rahmen des Zulassungsprozesses mit eingereicht wurde. Die Studie wurde zwischen 2014 und 2019 in 9 Studienzentren in den USA durchgeführt.

Das Studiendesign entspricht im Wesentlichen der Studie ELIANA. Von 75 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten 66 (88 %) eine Chemotherapie zur Überbrückung und 61 (81,3 %) eine Lymphozytendepletion. Zwischen der Screeningphase, innerhalb welcher die Leukapherese stattfand, und der Infusion von Tisagenlecleucel lagen in der Studie ENSIGN im Median 1,7 Monate.

64 Patientinnen und Patienten haben eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten (FAS-Population). Bei 11 Patientinnen und Patientinnen wurde Tisagenlecleucel aufgrund technischer Probleme (keine Produktfreigabe) oder Tod nicht infundiert. Insgesamt sind 31 Patientinnen und Patienten in die Langzeitnachbeobachtungsstudie LTFU A2205B übergegangen.

Die Patientinnen und Patienten der ITT-Population waren im Median 13 Jahre alt. Der überwiegende Anteil wies einen Karnofsky/Lansky-Performance-Status von ≥ 80 sowie einen ZNS-Status von 1 auf. Fast alle Patientinnen und Patienten hatten keine Vortherapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin erhalten und bei 57,3 % der Patientinnen und Patienten wurde keine vorherige Stammzelltransplantation durchgeführt. Im Median wiesen die Patientinnen und Patienten 3 vorherige Therapielinien auf.

Wie viele der Patientinnen und Patienten nach der Tisagenlecleucel-Infusion insgesamt eine Folgetherapie erhielten, ist nicht berichtet. Bei 12,2 % wurde eine alloSZT durchgeführt, wobei 10,8 % der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der alloSZT in Remission waren.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die erneute Nutzenbewertung den bereits im Vorverfahren eingereichten finalen Datenschnitt der Studie vom 24. Mai 2019 mit Daten zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor. Zudem liegt ein Datenschnitt der Langzeitnachbeobachtungsstudie A2205B vom 3. Mai 2022 mit Daten zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Für die Nutzenbewertung wird der Datenschnitt der ENSIGN-Studie vom 24. Mai 2019 herangezogen

sowie zusätzlich für die Endpunktkategorie Mortalität und den Morbiditätsendpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) die Daten der Langzeitnachbeobachtungsstudie A2205B vom 3. Mai 2022.

Studie B2001X

Bei der Studie B2001X handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase IIIb Studie, die die Möglichkeit zur Behandlung mit Tisagenlecleucel nach Beendigung der Studien ELIANA und ENSIGN sicherstellen sollte. Die Studie wurde zwischen 2017 und 2020 in 11 Studienzentren in Europa, Kanada und Japan durchgeführt.

Das Studiendesign ähnelt den oben beschriebenen Studien ELIANA und ENSIGN, wobei die primäre Nachbeobachtungsphase für eine Dauer von 12 Monaten ab dem Zeitpunkt der Infusion von Tisagenlecleucel geplant war.

Von 74 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten 62 (83,7 %) eine Chemotherapie zur Überbrückung und 63 (81,1 %) eine Lymphozytendepletion. Zwischen der Screeningphase, innerhalb welcher die Leukapherese stattfand, und der Infusion von Tisagenlecleucel lagen in der Studie B2001X im Median 2,46 Monate.

69 Patientinnen und Patienten haben eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten (FAS-Population). Bei 5 Patientinnen und Patientinnen wurde Tisagenlecleucel aufgrund technischer Probleme (keine Produktfreigabe) oder Tod nicht infundiert. Insgesamt sind 50 Patientinnen und Patienten im Anschluss an die primäre Nachbeobachtungsphase in die Langzeitnachbeobachtungsstudie LTFU A2205B übergegangen.

Die Patientinnen und Patienten der ITT-Population waren im Median 9,5 Jahre alt. Der überwiegende Anteil wies einen Karnofsky/Lansky-Performance-Status von ≥ 80 sowie einen ZNS-Status von 1 auf. Die Patientinnen und Patienten hatten mehrheitlich keine Vortherapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin erhalten und bei 39,2 % der Patientinnen und Patienten wurde keine vorherige Stammzelltransplantation durchgeführt. Im Median wiesen die Patientinnen und Patienten 3 vorherige Therapielinien auf.

17,4 % der Patientinnen und Patienten erhielten nach der Tisagenlecleucel-Infusion eine Folgetherapie. Bei 2 Patientinnen und Patienten wurde eine alloSZT durchgeführt (davon n= 1 in Remission).

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung den finalen Datenschnitt der Studie vom 13. Oktober 2020 mit Daten zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor. Zudem liegt ein Datenschnitt der Langzeitnachbeobachtungsstudie A2205B vom 3. Mai 2022 mit Daten zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Für die Nutzenbewertung wird für die Endpunktkategorie Mortalität aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes der B2001X-Studie auf den Datenschnitt der Langzeitnachbeobachtungsstudie A2205B vom 3. Mai 2022 zurückgegriffen. Für alle anderen Endpunkte wird der finale Datenschnitt der

B2001X-Studie vom 13. Oktober 2020 herangezogen, wobei für den Morbiditätsendpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) zusätzlich die Daten der A2205B-Studie berücksichtigt werden.

Zur externen Vergleichskohorte

Als externe Vergleichskohorte wurden retrospektive patientenindividuelle Daten aus dem Register der GMALL sowie dem ALL-REZ-BFM- und dem ALL-SZT-BFM-Register herangezogen.

Das GMALL-Register schließt seit 2010 Erwachsene mit therapierefraktärer B-Zell-ALL, mit einem Rezidiv nach alloSZT sowie unabhängig von einer alloSZT im zweiten oder späteren Rezidiv ein. Es wurden Daten von Patientinnen und Patienten, die bis September 2017 in das Register eingeschlossen wurden und eine möglichst lange Nachbeobachtungszeit hatten (mindestens bis Ende 2019; N = 68), berücksichtigt. Darüber hinaus wurden Daten von 15 weiteren Patientinnen und Patienten aus einem vorherigen Registerprojekt berücksichtigt (insgesamt N = 83).

Das ALL-REZ-BFM-Register schließt seit 2012 Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) mit therapierefraktärer B-Zell-ALL oder mit einem zweiten oder späteren Rezidiv ein. Es wurden Daten von Patientinnen und Patienten, die bis September 2017 in das Register eingeschlossen wurden und eine möglichst lange Nachbeobachtungszeit hatten (mindestens bis Ende 2019; N = 496), berücksichtigt.

Das ALL-SZT-BFM-Register hat zwischen 2003 und 2013 Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) mit Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt Patientinnen und Patienten mit längst möglicher Nachbeobachtungszeit (N = 640).

Die konkrete Vergleichspopulation für den indirekten Vergleich wurde anhand von Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt, welche an die klinischen Studien zu Tisagenlecleucel (ELIANA und ENSIGN) angelehnt waren und zu Beginn mindestens einer Therapielinie erfüllt sein mussten. Laut Protokoll des indirekten Vergleichs wurden keine Kriterien einbezogen, die für die Vergleichspopulation nicht zutreffend oder in den Patientendaten des Registers nicht abbildbar seien. Hierdurch blieben Ein- bzw. Ausschlusskriterien, welche für die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevant sein können, teilweise unberücksichtigt.

Aus den drei Registern gingen 302 individuelle Patientendaten in die externe Vergleichskohorte ein (GMALL = 83; ALL-REZ-BFM = 115; ALL-SZT-BFM = 104). Eine Darstellung von Baseline-Charakteristika auf Registerebene wurde im Dossier vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt, aber im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme nachgereicht. Diesbezüglich zeigen sich Unterschiede insbesondere dahingehend, dass für die Vergleichskohorte mehr fehlende Werte für die Zeit seit der Erstdiagnose, die Blastenzahl im Knochenmark und den Karnofsky-Index vorliegen. Für die zytogenetischen Erhebungen und das Vorliegen einer extramedullären Erkrankung kann die Anzahl fehlender Werte nicht beurteilt werden, da diese bei fehlender Erhebung der Kategorie „nein“ zugeordnet wurden.

Zudem liegen zu der Zeit von der vorherigen kompletten Remission (CR) bis zum Rezidiv keine Daten für die Tisagenlecleucel-Studien vor.

Die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen bezüglich der Zeit bis zum Rezidiv nach alloSZT ist unklar. In die Tisagenlecleucel-Studien wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen die alloSZT mindestens 6 Monate vor Tisagenlecleucel-Infusion durchgeführt wurde. Der pharmazeutische Unternehmer führt zwar in seiner schriftlichen Stellungnahme aus, dass auch in den Tisagenlecleucel-Studien Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv nach alloSZT innerhalb von 6 Monaten enthalten sein können, da sich das Einschlusskriterium nicht auf den Studieneinschluss, sondern auf den Zeitpunkt der Tisagenlecleucel-Infusion bezieht. Er legt jedoch keine Daten zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Früh- bzw. Spätrezidiv innerhalb der Tisagenlecleucel-Studien und der externen Vergleichskohorte vor.

Gemäß den Ausführungen der Fachgesellschaften im schriftlichen Stellungnahmeverfahren stellt die Zeit bis zum Rezidiv nach alloSZT einen starken prädiktiven Faktor dar, da Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv (< 6 Monate) eine ungünstige Prognose aufweisen. Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde seitens der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapien (DAG-HSZT) in Bezug auf erwachsene Patientinnen und Patienten ausgeführt, dass im aktuellen Versorgungskontext aufgrund neuerer immuntherapeutischer Behandlungsoptionen die Zeit von alloSZT bis zum Rezidiv als prognostischer Faktor nicht mehr einbezogen wird. Inwieweit dies auch für Kinder und Jugendliche zutrifft, kann unter Berücksichtigung des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung nicht abschließend beurteilt werden.

Bezüglich der Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen ist festzustellen, dass Ein- bzw. Ausschlusskriterien, welche für die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevant sein können, teilweise nicht berücksichtigt wurden und zu spezifischen Baselinecharakteristika Daten fehlen. Aus Sicht des G-BA ist daher nicht eindeutig dargelegt, ob die gebildete Vergleichskohorte (theoretisch) gleichermaßen für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage kommt und somit die Annahme der Positivität zwischen der Patientenpopulation der Tisagenlecleucel-Studien und der Patientenpopulation der externen Vergleichskohorte erfüllt ist.

Zur Methodik des indirekten Vergleichs

Zur Identifikation von Confoundern wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine systematische Literaturrecherche und eine anschließende Befragung von Expertinnen und Experten zur Einordnung der Confounder durchgeführt. Das Vorgehen wird insgesamt als sachgerecht erachtet.

Die Adjustierung erfolgte mit dem Propensity-Score-Verfahren der „Fine Stratification Weights“ mit insgesamt 10 Strata und einem „Average treatment effect on the treated (ATT)“-Schätzer.

Im Rahmen der durchgeführten Analyse konnten jedoch nicht alle als „wichtig“ und „sehr wichtig“ kategorisierten Confounder berücksichtigt werden. So lagen zu dem Confounder „Folgeerkrankungen nach Vortherapien“ keine Daten in der externen Vergleichskohorte vor. Gemäß Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers in seiner schriftlichen Stellungnahme sollte der Confounder "Früh-/Spätrezidiv (nach Erstdiagnose)" ursprünglich als Confounder in die Analyse eingehen, jedoch wiesen weniger als 80 % der Patientinnen und Patienten in jedem Behandlungsarm in mindestens einer Therapielinie gültige Werte auf. Dies führte dazu, dass das Modell zur Berechnung des Propensity Scores nicht konvergierte und somit eine Analyse unter Berücksichtigung aller sehr wichtigen und wichtigen Confounder nicht durchgeführt werden konnte. Zudem lagen für den Confounder „Zeit seit der vorangegangenen Komplettremission bis zum Rezidiv“ keine Daten für die Tisagenlecleucel-Studien vor. Im Rahmen der mündlichen Anhörung hat der pharmazeutische Unternehmer angegeben, dass die erforderliche Operationalisierung dieses Confounders innerhalb der Tisagenlecleucel-Studien nicht erfasst wurde, da sich der Zeitraum auf das Ansprechen auf die erste durchgeführte Stammzelltransplantation bezieht, die Patientinnen und Patienten jedoch auch mehrere Stammzelltransplantation erhalten haben können. Da gemäß der Patientencharakteristika der Studienpopulationen jedoch < 7 % der Patientinnen und Patienten über die drei Tisagenlecleucel-Studien hinweg zwei Stammzelltransplantationen erhalten haben, erscheint die Begründung des pharmazeutischen Unternehmers nicht nachvollziehbar.

Die Zeit zwischen alloSZT und Rezidiv wurde nachträglich mit einem Amendment zum Studienprotokoll aus der Liste der relevanten Confounder entfernt. Gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der schriftlichen Stellungnahme erfolgte diese Veränderung nach Rücksprache mit den klinischen Expertinnen bzw. Experten. So sei zwar die Zeit seit Stammzelltransplantation bis zum ersten Rezidiv klinisch relevant, der prognostische Stellenwert bei einem folgenden Rezidiv bzw. einer späteren Refraktärität jedoch nicht validiert. Wie oben dargelegt ist die prognostische Relevanz dieses Faktors für Kinder und Jugendliche im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren nicht abschließend beurteilbar. Grundsätzlich sollten Confounder, für die eine prognostische Relevanz zwar nicht eindeutig validiert ist, jedoch auch nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann, für die Adjustierung berücksichtigt werden.

Unklarheiten verbleiben unter anderem bezüglich der Einordnung des Confounders „Down-Syndrom“ als „nicht wichtig“. In der Literatur finden sich Angaben dazu, dass Patientinnen und Patienten mit Down-Syndrom aufgrund einer erhöhten Rezidivrate und einer hohen behandlungsbedingten Mortalität durch Infektionen eine ungünstigere Prognose im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne Down-Syndrom aufweisen. In die Tisagenlecleucel-Studien wurden nur wenige Patientinnen und Patienten mit Down-Syndrom eingeschlossen (jeweils ≤ 8,1 %). Für die externe Vergleichskohorte liegen hierzu keine Angaben vor.

In der Gesamtschau ist festzustellen, dass aufgrund der fehlenden Berücksichtigung mehrerer als „wichtig“ bzw. „sehr wichtig“ klassifizierter Confounder in der Analyse eine ausreichende Confounder-Adjustierung nicht gegeben ist.

Hinzu kommt, dass der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich den ATT-Schätzer vorlegt. Dieser bezieht sich nicht mehr auf die gesamte hergeleitete Vergleichspopulation, sondern auf eine konstruierte Population, die nicht klar beschreibbar ist und ausschließlich den durchschnittlichen Behandlungseffekt unter den behandelten Personen darstellt. Für die Nutzenbewertung ist grundsätzlich der „Average treatment effect (ATE)“ relevant. Diesen legt der pharmazeutische Unternehmer jedoch auch im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nicht vor und begründet dies damit, dass für den indirekten Vergleich nur diejenige Patientenpopulation relevant sei, die für Tisagenlecleucel infrage kommt. Die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie sollte jedoch bereits bei der Bildung der Vergleichskohorte über die Ein- und Ausschlusskriterien operationalisiert werden, um die Annahme der Positivität zu erfüllen. Die Begründung des pharmazeutischen Unternehmers ist daher nicht sachgerecht.

Fazit zum vorgelegten indirekten Vergleich

Die oben beschriebenen Gesichtspunkte zu der nicht hinreichend dargelegten Positivität, der unzureichenden Berücksichtigung von als „wichtig“ und „sehr wichtig“ klassifizierten Confoundern in der Analyse und dem Heranziehen des ATT-Schätzers führen dazu, dass das durchgeführte Propensity-Score-Verfahren als nicht valide eingeschätzt wird und die resultierenden Effektschätzer als nicht interpretierbar bewertet werden. Der vorgelegte indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Zur Umsetzung der Befristungsauflagen

Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 17. September 2020 fand die Befristung ihren Grund darin, weitergehende Evidenz zu langfristigen Effekten von Tisagenlecleucel für patientenrelevante Endpunkte, welche die Fragestellung einer potentiellen Heilung der Patientinnen und Patienten möglicherweise beantworten könnten, in die Nutzenbewertung einbeziehen zu können. Hierfür sollte der pharmazeutische Unternehmer für die erneute Nutzenbewertung die finalen Ergebnisse der Studie ELIANA nach 5 Jahren einreichen sowie die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs und einer über die Zulassungsbegründende Studie hinausgehenden prospektiven vergleichenden Evidenz prüfen und darlegen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die finalen Datenschnitte der Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X als auch den Datenschnitt der Langzeitnachbeobachtungsstudie A2205B vor. Zudem führt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich mit deutschen Registerdaten durch und legt Ergebnisse der einarmigen Registerdaten des European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)- und Center for international blood and bone marrow transplant research (CIBMTR)-Registers,

welche einen Zeitraum von ca. 4 Jahren umfassen, dar. Damit werden die Befristungsaufgaben als umgesetzt angesehen.

Mortalität

Bezogen auf die ITT-Population liegt das mediane Überleben für die Studie ELIANA bei 47,6 Monaten, für die Studie ENSIGN bei 28,5 Monaten und für die Studie B2001X bei 54,7 Monaten. Hierbei sind die Daten der Langzeitstudie A2205B mitberücksichtigt.

Bezogen auf den Kaplan-Meier-Schätzer zeigt sich für die Studie ELIANA zwischen Studienmonat 48 und Studienmonat 60 nur eine geringfügige Veränderung. Für die Studie ENSIGN bleibt der Schätzer konstant.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Mortalität nicht möglich.

Morbidität

Ansprechen (CR/CRi)

Das Ansprechen wurde in den Tisagenlecleucel-Studien anhand festgelegter Kriterien operationalisiert, welche sich an den Kriterien von Cheson et al. 2003 orientieren. Die Bewertung erfolgte durch ein unabhängiges Reviewkomitee. Ein Ansprechen wurde erst als solches gewertet, wenn dieses über mindestens 28 Tage angehalten hat. Das Ansprechen stellt in den Studien ELIANA und ENSIGN den primären Endpunkt dar. Bezüglich des Zeitraums für die Feststellung des Ansprechens war in der Studie ELIANA ein Zeitraum von 3 Monaten und in den Studien ENSIGN und B2001X ein Zeitraum von 6 Monaten definiert.

Die Auswertungen werden ergänzend dargestellt. Ein Ansprechen innerhalb von 6 Monaten konnte bei 68,4 % der Patientinnen und Patienten der ELIANA-Studie, 60 % der Patientinnen und Patienten der ENSIGN-Studie und 77 % der Patientinnen und Patienten der B2001X-Studie festgestellt werden.

MRD-Remission

Ein negativer MRD-Status ist in den vorliegenden Studien definiert als weniger als $1 \cdot 10^{-4}$ (<0,01 %) mononukleare Zellen im Knochenmark. Der MRD-Status wurde bei Patientinnen und Patienten bestimmt, die eine vorherige Remission nach Tisagenlecleucel-Infusion zeigten. Die Messung erfolgte basierend auf Polymerase-Kettenreaktion bzw. Durchflusszytometrie.

Die Auswertungen werden ergänzend dargestellt. Es zeigt sich eine MRD-Remission von 67,3 % (ELIANA), 57,3 % (ENSIGN) bzw. 40,5 % (B2001X).

Rezidivfreies Überleben (RFS)

Das rezidivfreie Überleben (RFS) ist in den Tisagenlecleucel-Studien definiert als die Zeit ab Erreichen einer Remission (CR/CRi) bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod jedweder

Ursache. Bewertet wurde das Auftreten eines Rezidivs durch ein unabhängiges Reviewkomitee basierend auf festgelegten Kriterien.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst ein sehr heterogenes Patientenkollektiv in einem weit fortgeschrittenen, vorbehandelten Erkrankungsstadium. Trotz dessen wird für einen hinreichend relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet noch von einem kurativ intendierten Therapieansatz ausgegangen. Der Endpunkt RFS wird daher als patientenrelevant erachtet.

Für den vorliegenden Beschluss werden die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen zum RFS unter Berücksichtigung der Daten der Langzeitnachbeobachtungsstudie A2205B und mit Zensierung der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der alloSZT dargestellt.

In der Studie ENSIGN war das mediane RFS nicht erreicht, in der Studie B2001X betrug es 51,4 Monate und in der Studie ELIANA 46,8 Monate.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung des RFS nicht möglich.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Das Scheitern eines kurativen Therapieansatz wird grundsätzlich als patientenrelevant erachtet. Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch einen kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

Das Ereignisfreie Überleben (EFS) ist in den Tisagenlecleucel-Studien definiert als Zeit ab Einschluss in die Studie bis zum Auftreten eines Rezidivs, Tod jedweder Ursache nach Remission (CR/CRi) oder bis zum Therapieversagen. Therapieversagen war dabei definiert als Tod, unerwünschtes Ereignis, mangelnde Wirksamkeit bzw. Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie. Eine Definition der mangelnden Wirksamkeit konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Im Dossier liegen keine Daten zu den qualifizierenden Ereignissen des Endpunktes EFS vor. Das EFS wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen. Unabhängig davon ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns keine vergleichende Bewertung der Daten möglich.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie ELIANA mittels visueller Analogskala des EQ-5D VAS erhoben. Die Erhebung erfolgte nur bei Patientinnen und Patienten, welche mindestens 8 Jahre alt waren. Da die Rücklaufquoten unter 70 % betragen, werden die Daten als nicht verwertbar eingestuft.

Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie ELIANA mittels PedsQL-Fragebogen erhoben. Der Fragebogen ist aus vier multidimensionalen Skalen (physische Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion) und drei Summenwerten (Gesamtscore, Summenwert zur physischen Gesundheit; Summenwert zur psychosozialen Gesundheit) zusammengesetzt.

Die Erhebung erfolgte nur bei Patientinnen und Patienten, welche mindestens 8 Jahre alt waren. Da die Rücklaufquoten unter 70 % betragen, werden die Daten als nicht verwertbar eingestuft.

Nebenwirkungen

Eine vollständige Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE) erfolgte ab Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bis zum Studienmonat 12 der primären Nachbeobachtungsphase. Sowohl nach Studienmonat 12 als auch bei Übergang in die sekundäre Nachbeobachtungsphase erfolgte die Erhebung von unerwünschten Ereignissen nur noch selektiv. Der Nachbeobachtungszeitraum der ersten 12 Monate war in die Phasen „Chemotherapie zur Lymphozytendepletion“, „Infusion bis Studienwoche 8“ und „Studienwoche 9 bis Studienmonat 12“ unterteilt.

Die höchste Rate an schweren UE (CTCAE-Grad 3/4) und schwerwiegenden UE (SUE) trat über alle drei Studien hinweg in der Zeit zwischen Tisagenlecleucel-Infusion und Studienwoche 8 auf (schwere UE: 83,8 % (ELIANA)/ 84,4 % (ENSIGN)/ 72,5 % (B2001X); SUE: 67,5 % (ELIANA)/ 71,9 % (ENSIGN)/ 56,5 % (B2001X)). In der darauffolgenden Phase bis Studienmonat 12 war die Rate der schweren UE und SUE geringer (schwere UE: 48 % (ELIANA)/ 46,4 % (ENSIGN)/ 45 % (B2001X); SUE: 30,7 % (ELIANA) / 37,5 % (ENSIGN) / 31,7 % (B2001X)).

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Nebenwirkungen nicht möglich.

Gesamtbewertung

Aus der einarmigen pivotalen Zulassungsstudie ELIANA sowie den einarmigen supportiven Studien ENSIGN und B2001X liegen die finalen Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität (nur ELIANA) und zu Nebenwirkungen vor. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich dieser Daten gegenüber retrospektiven patientenindividuellen Daten des GMALL-Registers, ALL-REZ-BFM-Registers und ALL-SZT-BFM-Registers vor.

Der durchgeführte indirekte Vergleich wird aufgrund einer nicht hinreichend dargelegten Positivität, der unzureichenden Berücksichtigung von als „wichtig“ und „sehr wichtig“ klassifizierten Confoundern in der Analyse und dem Heranziehen des ATT-Schätzers als nicht valide eingeschätzt und die resultierenden Effektschätzer als nicht interpretierbar bewertet.

Der vorgelegte indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen nicht möglich. Die Daten zum EQ-5D VAS und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind darüber hinaus aufgrund der geringen Rücklaufquoten nicht verwertbar.

In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Für die Nutzenbewertung liegen die Daten der einarmigen pivotalen Studie ELIANA und der einarmigen supportiven Studien ENSIGN und B2001X vor.

Der vorgelegte indirekte Vergleich basierend auf retrospektiven patientenindividuellen Daten des GMALL-Registers, ALL-REZ-BFM-Registers und ALL-SZT-BFM-Registers ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Ein adäquater Vergleich basierend auf den einarmigen Daten ist nicht möglich. Die Aussagesicherheit wird insgesamt mit einem Anhaltspunkt bewertet.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Tisagenlecleucel aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschluss vom 17. September 2020.

Tisagenlecleucel hat eine Zulassung als Orphan Drug. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Kymriah wird angewendet zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL)“.

Der pharmazeutische Unternehmer hat den Befristungsaufgaben folgend die finalen Datenschnitte der einarmigen Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X sowie einen indirekten Vergleich gegenüber Registerdaten vorgelegt.

Für die Nutzenbewertung werden die einarmigen Daten der Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X berücksichtigt. Der durchgeführte indirekte Vergleich wird nicht herangezogen, da dieser aufgrund einer nicht hinreichend dargelegten Positivität, der unzureichenden Berücksichtigung von als „wichtig“ und „sehr wichtig“ klassifizierten Confoundern in der Analyse und dem Heranziehen des ATT-Schätzers als nicht valide eingeschätzt und die resultierenden Effektschätzer als nicht interpretierbar bewertet werden.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich. Die Aussagesicherheit wird insgesamt mit einem Anhaltspunkt bewertet.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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).

Der Nutzenbewertung werden die Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Zur oberen Grenze des vom pharmazeutischen Unternehmer veranschlagten Anteilswerts für die B-Zelllinie (85 %) ist der Publikation von Bhojwani et al. nicht zu entnehmen, woher der Anteilswert stammt bzw. wie dieser abgeleitet wurde. Eine weitere Unsicherheit resultiert daraus, dass dieser Anteilswert für die Kindheit angegeben ist und damit unklar bleibt, inwieweit sich dieser auf die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation (bis 25 Jahre) übertragen lässt. Unsicherheiten bezüglich der Anteilswerte zu Rezidiven und zur Refraktärität entstehen insbesondere durch die Übertragung von Anteilswerten, deren Grundgesamtheit sich nicht auf die B-Zell-ALL, sondern auf andere Formen der ALL beziehen. Des Weiteren handelt es sich um Daten mit teils stark eingeschränkter Aktualität oder Bezug auf Regionen außerhalb Deutschlands, sodass die Übertragbarkeit auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext fraglich ist. Zusätzlich berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer nur innerhalb von einem Jahr neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Rezidiven oder mit Refraktärität auf die Erst- und Zweitlinientherapie, jedoch nicht diejenigen, die in früheren Jahren neu erkrankt waren und im Betrachtungsjahr ein Rezidiv oder eine Refraktärität auf eine spätere Therapielinie aufweisen und vom vorliegenden Anwendungsgebiet ebenfalls umfasst sind.

Insgesamt sind die Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet und tendenziell unterschätzt. Im Vergleich zu den Patientenzahlen im Beschluss vom 17. September 2020 stellt die vorliegende Spanne aufgrund aktueller Daten sowie der Spanne zu pädiatrischen Patientinnen und Patienten eine bessere Annäherung an die GKV-Zielpopulation dar.

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 Kymriah (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Januar 2024):

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Tisagenlecleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von 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 Tisagenlecleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Tisagenlecleucel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Infusion von Tisagenlecleucel 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: 15. Januar 2024).

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

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.

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

Tisagenlecleucel ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechend qualifizierte stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben und angewendet. Tisagenlecleucel

unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Den Berechnungen wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Tisagenlecleucel wird entsprechend der Angaben in der zugrundeliegenden Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisagenlecleucel	Einmalgabe	1	1	1

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden für Patientinnen und Patienten bis unter 15 Jahren die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Für die Berechnung der benötigten Zellmenge für Patientinnen und Patienten bis zu 50 kg wurde entsprechend als untere Spanne ein durchschnittliches Körpergewicht für Kinder unter einem Jahr von 7,6 kg angenommen.²

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

² 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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel					
	<u>Körpergewicht bis zu 50 kg</u> 0,2 bis 5 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/ kg	<u>Körpergewicht bis zu 50 kg</u> 1,52 x 10 ⁶ bis 2,5 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	1 oder mehrere Infusionsbeutel	1	1 oder mehrere Infusionsbeutel
	<u>Körpergewicht über 50 kg</u> 0,1 bis 2,5 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	<u>Körpergewicht über 50 kg</u> 0,1 bis 2,5 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	1 oder mehrere Infusionsbeutel	1	1 oder mehrere Infusionsbeutel

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Mehrwertsteuer	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisagenlecleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	239 000,00 €	0 ³	239 000,00 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024

³ Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

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 entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, 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.

Prophylaktische Prämedikation

Eine antipyretische und antihistaminische Prämedikation wird in den Fachinformationen von Tisagenlecleucel lediglich empfohlen.

Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion

Für Tisagenlecleucel erfolgt - sofern die Anzahl der weißen Blutzellen eine Woche vor der Infusion nicht unter ≤ 1.000 Zellen/ μl liegt - ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Fludarabin (30 mg/m^2) täglich über 4 Tage und Cyclophosphamid (500 mg/m^2) täglich über 2 Tage beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis, wobei die Infusion von Tisagenlecleucel 2 bis 14 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden für Patientinnen und Patienten bis unter 15 Jahren die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Hierdurch ermittelt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von Kinder unter 1 Jahr von $0,36 \text{ m}^2$ (durchschnittliche Körpergröße: $0,67 \text{ m}$, durchschnittliches Körpergewicht: $7,6 \text{ kg}$).² Für Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Hierbei ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche junger, erwachsener Patientinnen und Patienten mit 25 Jahren von $1,90 \text{ m}^2$ (durchschnittliche Körpergröße: $1,74 \text{ m}$, durchschnittliches Körpergewicht: $75,2 \text{ kg}$; Berechnung nach Du Bois 1916).⁴

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2021: <http://www.gbe-bund.de/>

Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und humanes Immundefizienz-Virus (HIV)

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Tisagenlecleucel eingeleitet wird. Die entsprechenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden 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 / Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Tisagenlecleucel							
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Fludarabin 30 mg/m ² = 10,8 mg – 57 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	2,00 €	5,09 €	111,45 €	4,0	445,80 € - 891,60 €
Cyclophosphamid 500 mg/m ² = 180 mg – 950 mg	1 PIJ zu 500 mg	23,50 €	2,00 €	1,54 €	19,96 €	2,0	39,92 €
	1 PIJ zu 1000 mg	30,68 €	2,00 €	1,07 €	27,61 €		55,22 €
<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 €
Abkürzungen: KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung							

Stand Lauer-Steuer: 15. Januar 2024

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 „Hilfssteuer“, 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 folgen den 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 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL)

- 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 Tisagenlecleucel (Kymriah); Kymriah $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 Zellen Infusionsdispersion; Stand: April 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

Am 31. August 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Dezember 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2024 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 26. Januar 2024 vorgelegt.

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 6. Februar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. November 2023	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Durchführung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Januar 2024 31. Januar 2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Februar 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken