



zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axicabtagen-Ciloleucel

Vom 2. Mai 2019

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens	4
2.1.3	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses	13
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	15
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	19
2.4	Therapiekosten	27
3.	Bürokratiekosten	30
4.	Verfahrensablauf	30

1. Rechtsgrundlage

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

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. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

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 einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 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 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 gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Axicabtagen-Ciloleucel ist der 1. November 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 31. Oktober 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

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. Februar 2019 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 G18-18) 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 Axicabtagen-Ciloleucel nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®) gemäß Fachinformation

YESCARTA wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

und

- b) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

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

Für Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel) für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien liegen die Ergebnisse der einarmigen pivotalen Phase I/II-Studie ZUMA-1, der retrospektiven Studie SCHOLAR-1, der supportiven Phase I-Studie NCI 09-C-0082 sowie indirekte Vergleiche gegenüber weiteren historischen Kontrollen vor.

Studie NCI 09-C-0082

Die supportive Studie NCI 09-C-0082 ist eine offene, einarmige Phase-I-Dosisfindungsstudie. In der Studie wurde der Herstellungsprozess von Axi-Cel variiert und verschiedene, größtenteils nicht zulassungskonforme Dosierungen der lymphozytendepletierenden Chemotherapie untersucht. Aus diesen Gründen wird die Studie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Studie ZUMA-1

Bei der Studie ZUMA-1 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase I/II-Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel bei Patienten mit Chemotherapie-refraktärem DLBCL (inklusive des Subtyps transformiertes follikuläres Lymphom (TFL)) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL). Die Studienteilnehmer mussten eine chemorefraktäre Erkrankung entsprechend den in der Studie definierten Kriterien aufweisen: progressive Erkrankung als bestes Ansprechen auf die Erstlinientherapie oder stabile Erkrankung als bestes Ansprechen nach mindestens 4 Zyklen der Erstlinienchemotherapie, progressive Erkrankung als bestes Ansprechen auf die letzte Therapie oder stabile Erkrankung als bestes Ansprechen nach mindestens 2 Zyklen der letzten Therapielinie, Refraktärität nach autologer Stammzelltransplantation (Krankheitsprogression oder Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Transplantation). Zudem mussten die Patienten eine Vortherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper sowie einer Anthrazyklin-basierten Chemotherapie erhalten haben.

Die Studie enthält drei Patientenkohorten. In Kohorte 1 wurden Patienten mit DLBCL und in Kohorte 2 Patienten mit TFL und PMBCL eingeschlossen. In Kohorte 3 wird die prophylaktische Gabe von Tocilizumab und Levetiracetam bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, TFL und PMBCL untersucht. Da dies derzeit keine

zulassungskonforme Intervention darstellt, wird Kohorte 3 für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Da es sich bei der vorliegenden Studie zu Axi-Cel um eine offene und nicht-randomisierte Phase II-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential für alle Endpunkte ausgegangen.

In Phase I wurden insgesamt 8 Patienten mit r/r DLBCL eingeschlossen mit dem Ziel die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UEs) bzw. die dosislimitierende Toxizität (DLT) sowohl für die lymphozytendepletierende Chemotherapie als auch Axi-Cel zu untersuchen. Ein Patient konnte aufgrund von Krankheitsprogression die Behandlung mit Axi-Cel nicht erhalten. Insgesamt wurden somit 7 Patienten in Phase I mit Axi-Cel infundiert.

In Phase II wurden insgesamt 111 Patienten eingeschlossen, davon 81 Patienten mit DLBCL, 21 Patienten mit TFL und 9 Patienten mit PMBCL. Diese Patientenpopulation wird in der ZUMA-1 Studie als FAS-Population bezeichnet und entspricht dem ITT-Prinzip. Die Zeit von Studieneinschluss, welche dem Zeitpunkt der Leukapherese entspricht, bis zur Infusion von Axi-Cel lag im Median für Patienten mit DLBCL bei 23 Tagen, für Patienten mit TFL bei 22 Tagen und für Patienten mit PMBCL bei 23,5 Tagen. Von den eingeschlossenen Patienten schieden 4 Patienten mit DLBCL, 5 Patienten mit TFL und 1 Patienten mit PMBCL vor Erhalt der Infusion von Axi-Cel aus der Studie aus. Hauptgründe waren unerwünschte Ereignisse und Tod. Somit wurden insgesamt 101 Patienten in Phase II mit Axi-Cel infundiert (mITT-Population).

Zur Überbrückung des Zeitraums bis zur Verfügbarkeit von Axi-Cel erhielt kein Patient eine zusätzliche antineoplastische Chemotherapie. Die lymphozytendepletierende Chemotherapie wurde am 5. Tag vor der Infusion von Axi-Cel begonnen und nahezu allen Patienten in Form von Fludarabin und Cyclophosphamid verabreicht.

Nach der lymphozytendepletierenden Chemotherapie wurden die Patienten zur Infusion von Axi-Cel hospitalisiert. Axi-Cel wurde im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Als Begleitmedikationen waren bei Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) oder neurologischer Ereignisse die Gabe von Tocilizumab, Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva (nur bei CRS) erlaubt. Die Hospitalisierung sollte nach der Infusion für 7 weitere Tage andauern und eine Entlassung war in der Regel erst möglich, wenn alle nicht-hämatologischen Toxizitäten in Bezug auf Axi-Cel abgeklungen waren (Grad ≤ 1). Im Median erstreckte sich die Hospitalisierung auf 15 Tage bei Patienten mit DLBCL sowie 14,5 Tage bei Patienten mit TFL und PMBCL. Die Post-Treatment Nachbeobachtung war zwischen Studienwoche 2 und Studienmonat 3 vorgesehen, wonach die Langzeitnachbeobachtung bis Monat 24 und im Anschluss die Überlebensnachbeobachtung bis zum Studienende geplant ist (maximal 15 Jahre).

Informationen zu antineoplastischen Therapien bei Patienten, die nach der Infusion von Axi-Cel progredient waren, liegen nicht vor. Jedoch konnten laut der Studienunterlagen Patienten, die ein vollständiges oder partielles Ansprechen zu Studienmonat 3 zeigten, unter bestimmten Kriterien eine erneute Behandlung mit Axi-Cel erhalten. Die Re-Therapie mit Axi-Cel war dabei auf maximal eine erneute Infusion begrenzt. Insgesamt erhielten 9 Patienten mit DLBCL sowie jeweils 1 Patient mit TFL und 1 Patienten mit PMBCL eine erneute Behandlung mit Axi-Cel. Darüber hinaus geht aus den Studienunterlagen hervor, dass 4 Patienten der Kohorte 1 sowie 2 Patienten der Kohorte 2 aufgrund einer Stammzelltransplantation (SZT) für die Analyse zum Progressionsfreien Überleben (PFS) zensiert wurden.

Bezogen auf die FAS-Population waren die Patienten im Median 58 Jahre (DLBCL) bzw. 63 Jahre (TFL) bzw. 32 Jahre (PMBCL) alt. Alle Patienten hatten einen ECOG Performance Status von 0-1. Die meisten Patienten befanden sich im Krankheitsstadium III oder IV und zeigten keine B-Symptomatik zu Studieneinschluss. > 70 % der Patienten mit TFL, > 80 % der Patienten mit DLBCL und > 50 % der Patienten mit PMBCL wiesen laut „International Prognostic Index (IPI)“ ≥ 2 Risikofaktoren auf. Der Großteil der Patienten war gegenüber mindestens zwei Therapielinien refraktär und hatte keine autologe SZT als Vortherapie erhalten. Die Charakteristika zwischen FAS- und mITT-Population für Patienten mit DLBCL, TFL und PMBCL sind weitgehend vergleichbar.

Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Axi-Cel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Herstellung des Produktes und die lymphozytendepletierende Chemotherapie dar. Der Einfluss dieser Bestandteile auf die Behandlung der Patienten mit Axi-Cel im klinischen Versorgungskontext lässt sich nur durch Berücksichtigung der FAS-Population adäquat abbilden. In der ZUMA-1 Studie sind nur wenige Patienten vor Erhalt der Infusion von Axi-Cel ausgeschieden und die Patientencharakteristika zwischen FAS- und mITT-Population sind weitgehend vergleichbar. Aufgrund der beschriebenen Aspekte wird für die vorliegende Bewertung von Axi-Cel die FAS-Population als maßgebliche Analysepopulation herangezogen.

Die Studie wird an 24 Studienzentren in Amerika und Israel durchgeführt und ist derzeit noch laufend. In seinem initialen Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der a priori geplanten Primäranalyse als auch der post hoc durchgeführten Update-Analyse vom 11. August 2017, in der die Patienten 12 Monate nachbeobachtet wurden, vor. Der Datenschnitt der ZUMA-1 Studie vom 11. August 2017 lag der Zulassung zugrunde. Allerdings sind zu diesem Datenschnitt für essentielle Informationen zum Studienverlauf und zu Studienergebnissen für die Lymphomentitäten TFL und PMBCL keine separaten Auswertungen bezogen auf die FAS-Population vorhanden. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer zum Zwecke der Einbeziehung in die Nutzenbewertung die Daten der Update-Analyse mit 24-Monaten Nachbeobachtung (Datenschnitt 11. August 2018) vor. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers waren diese Daten erst nach Einreichung des Nutzenbewertungsdossiers am 31. Oktober 2018 verfügbar. Für diesen Datenschnitt liegen umfassendere Auswertungen zu den einzelnen Lymphomentitäten bezogen auf die FAS-Population vor. Zudem wird dieser Datenschnitt laut EPAR² der europäischen Zulassungsbehörde zur Beurteilung der Dauerhaftigkeit der Effekte von Axi-Cel im Rahmen der Risikominimierungsmaßnahmen zur Verfügung gestellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher, unter Berücksichtigung des längeren Beobachtungszeitraums und der für die Nutzenbewertung relevanten umfassenderen Auswertungen zu den einzelnen Lymphomentitäten, der Datenschnitt vom 11. August 2018 zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Axi-Cel herangezogen.

Entsprechend den Ausführungen im EPAR² ähneln sich die Patienten mit DLBCL, TFL und PMBCL hinsichtlich Pathogenese, Behandlung und Prognose der Erkrankung. Des Weiteren zeigt die Studie ZUMA-1 gleichartige Ergebnisse für Patienten mit DLBCL, TFL und PMBCL. Da Patienten mit PMBCL nur etwa 8 % der Gesamtpopulation der ZUMA-1 Studie ausmachen, werden auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation für Patienten mit DLBCL bzw. TFL vom G-BA als repräsentativ erachtet. Zudem wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens seitens der europäischen Zulassungsbehörde zusätzlich zu den

² European Public Assessment Report (EPAR) - YESCARTA® (22. Juni 2018)

Einzelergebnissen der Kohorte 1 und 2 die Gesamtergebnisse der ZUMA-1 Studie für die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Axi-Cel sowohl für Patienten mit r/r DLBCL als auch mit r/r PMBCL herangezogen². Unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Aspekte und der Seltenheit der Lymphomentität PMBCL werden daher in der vorliegenden Bewertung auch die Gesamtergebnisse der ZUMA-1 Studie, welche alle drei Lymphomentitäten miteinschließen, für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Patientenpopulation mit r/r DLBCL als auch mit r/r PMBCL berücksichtigt.

Historische Vergleiche

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Wirksamkeitsendpunkte der ZUMA-1 Studie indirekte historische Vergleiche gegenüber der retrospektiven SCHOLAR-1 Studie und 15 publizierten Studien vor. Dabei führt der pharmazeutische Unternehmer keine Differenzierung nach Lymphomentität (DLBCL oder PMBCL) durch.

Zur Studie SCHOLAR-1

Die Studie SCHOLAR-1 ist eine internationale, retrospektive Studie, die Patientendaten aus insgesamt vier Studien umfasst.

Bei den Daten der „MD Anderson Cancer Center (MDACC)“-Studie und der Studie des „Specialized Program of Research Excellence (SPORE)“ der „Mayo Clinic and University of Iowa“ (MC/IA) handelt es sich um Beobachtungsstudien. In die MDACC-Studie wurden Patienten mit r/r DLBCL und TFL nach zwei vorangegangenen Therapielinien eingeschlossen. Die vorangegangenen Therapielinien mussten eine Rituximab-haltige Chemotherapie und ein Salvage-Platin-haltige Chemotherapie umfassen. In die MC/IA-Studie wurden Patienten mit neu diagnostiziertem Lymphom eingeschlossen und deren Behandlung bzw. Krankheitsstatus prospektiv dokumentiert.

Zudem enthält die SCHOLAR-1 Studie Daten aus der Follow-Up Phase von zwei randomisierten, kontrollierten Phase III-Studien. In die Studie LY.12 der „National Cancer Institute of Canada (NCIC) Cancer Trials Group (CTG)“ wurden Patienten mit einem Rezidiv nach einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie eingeschlossen. Die Studienmedikation bestand aus zwei verschiedenen Salvage-Chemotherapie-Regimen. Die Phase III-Studie CORAL (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma) der „French Lymphoma Academic Research Organization (LYSARC)“ beinhaltet Patienten mit einem nach einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie primär rezidivierten DLBCL. Die Studienmedikation bestand auch in dieser Studie aus zwei verschiedenen Salvage-Chemotherapie-Regimen mit dem Ziel im Anschluss eine konsolidierende autologe SZT durchzuführen. Nach der SZT erfolgte eine weitere Randomisierung auf beobachtendes Abwarten oder eine Erhaltungstherapie mit Rituximab.

Für den historischen indirekten Vergleich lagen dem pharmazeutischen Unternehmer patientenindividuelle Daten der SCHOLAR-1 Studie vor. Die Einschlusskriterien für den historischen Vergleich waren die Bestimmung eines refraktären Krankheitsstatus und der Erhalt einer Folgetherapie zur Behandlung der refraktären Erkrankung. Es wurden zwei Analysepopulationen in Abhängigkeit des Refraktäritätsstatus definiert: „first refractory“ und „last refractory“. Die „first refractory“-Population basiert auf dem ersten Zeitpunkt im Verlauf der Behandlung zu dem der Patient als refraktär eingestuft wurde. Dagegen beruht die „last refractory“-Population auf dem letzten Zeitpunkt im Verlauf der Behandlung zu dem eine Refraktärität des Patienten festgestellt wurde. Da zu diesem

späteren Zeitpunkt weniger Patienten eine Folgetherapie für die Behandlung der zuletzt festgestellten refraktären Erkrankung erhalten haben, ist die Analysepopulation im „last refractory“-Set kleiner als im „first refractory“-Set. Die „last refractory“-Analysepopulation ist mit den Ein- und Ausschlusskriterien der ZUMA-1 Studie, welche unter anderem auch auf die Refraktärität auf spätere Therapielinien abstellen, vergleichbarer als die „first refractory“-Population.

In seinem Dossier bezieht sich der pharmazeutische Unternehmer auf die „first refractory“-Analysepopulation der SCHOLAR-1 Studie (n = 636). Dabei stellt er die Patientencharakteristika für die Analysepopulation mit Ausschluss der primär refraktären Patienten, welche von dem Anwendungsgebiet von Axi-Cel nicht umfasst sind, dar (n= 456). Für die Analyse des Gesamtüberlebens gibt er an, dass n = 424 Patienten einen dokumentierten Überlebensstatus haben. Für die konkret selektierten Patientenpopulationen für die Analyse des Gesamtüberlebens legt der pharmazeutische Unternehmer keine Patientencharakteristika vor, sodass die Vergleichbarkeit zur ZUMA-1 Studie nicht beurteilt werden kann. Darüber hinaus führt der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich Analysen der SCHOLAR-1 Studie gegenüber der mITT-Population der ZUMA-1 Studie durch.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer einen neuen indirekten Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie unter Verwendung der 24-Monats-Daten der ZUMA-1 Studie ein (Datenschnitt vom 11. August 2018) ein. Dieser berücksichtigt auch die ITT-Population (FAS-Population) der ZUMA-1 Studie. Basierend auf der schriftlichen Stellungnahme konnte jedoch der Auswahlprozess der konkreten Vergleichspopulation für die Analyse des Gesamtüberlebens nicht nachvollzogen werden und es lagen weiterhin keine Patientencharakteristika für die konkret selektierten Patientenpopulationen der SCHOLAR-1 Studie vor. Diese Angaben wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgereicht.

Der neu durchgeführte indirekte Vergleich basiert auf der „last refractory“-Analysepopulation (n= 593). Der pharmazeutische Unternehmer schließt Patienten mit primär refraktärer Erkrankung und einem dokumentierten ECOG-Status von >1 aus, wodurch sich eine Population von n= 416 ergibt. Patienten mit nicht bewertetem bzw. unbekanntem ECOG-Status sind weiterhin in der Analyse enthalten. Auf Basis der vorgelegten Unterlagen kann nicht beurteilt werden, ob die Anzahl ausgeschlossener Patienten mit ECOG >1 und primär refraktärer Erkrankung korrekt ist.

Für die Analyse des Gesamtüberlebens schließt der pharmazeutische Unternehmer nur Patienten mit einem dokumentierten Überlebensstatus zum letzten Follow-Up ein. Entsprechend den obigen Ausführungen wird für die vorliegende Bewertung auch für den indirekten Vergleich die Auswertung unter Berücksichtigung der ITT-Population als maßgeblich erachtet (n = 390). Zu dieser konkret selektierten Patientenpopulation liegen Patientencharakteristika vor.

Insgesamt zeigt sich bei Betrachtung der Patientencharakteristika, dass die Patienten in der ZUMA-1 Studie im Median etwa 4 Jahre älter waren und ein größerer prozentualer Anteil der Patienten gemäß IPI ≥ 3 Risikofaktoren, ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium sowie eine größere Anzahl an vorangehenden Therapielinien aufweist. Es ergeben sich Unsicherheiten, da für die „last refractory“-Patientenpopulation der SCHOLAR-1 Studie bei einem großen Teil der Patienten der ECOG-Status, der IPI-Wert und das Krankheitsstadium nicht bewertet wurde. Allerdings lässt sich unter Berücksichtigung der vorgetragenen Einschätzung medizinischer Fachgesellschaften im

vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren der prognostische Stellenwert dieser Faktoren vor dem Hintergrund der weit fortgeschrittenen Behandlungssituation nach mindestens zwei systemischen Vortherapien nicht abschließend beurteilen. Unsicherheiten ergeben sich auch aufgrund eines möglichen Selektionseffektes durch die Auswahl der auswertbaren Population der SCHOLAR-1 Studie und durch die historisch-zeitlich unterschiedliche Erhebung der Daten der SCHOLAR-1 Studie im Vergleich zur ZUMA-1 Studie.

Trotz der beschriebenen Unsicherheiten und möglichen Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen wird der vorliegende indirekte historische Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie, unter Berücksichtigung des nicht abschließend beurteilbaren prognostischen Stellenwertes des ECOG-Status, IPI-Wertes und des Krankheitsstadiums für den weiteren Therapieverlauf in der vorliegenden Behandlungssituation sowie des weit fortgeschrittenen, überwiegend deterministischen Krankheitszustandes der hier untersuchten Patientenpopulation, als hinreichend valide für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erachtet.

Zu den 15 publizierten Studien

Der indirekte historische Vergleich gegenüber 15 publizierten Studien wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mittels eines meta-analytischen Modells mit festen und zufälligen Effekten durchgeführt, wobei der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich die Daten der mITT-Population der ZUMA-1 Studie berücksichtigt. Die Vergleichspopulationen umfassen 6 Studien mit Daten zu bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln und 9 Studien mit Daten zur allogenen SZT.

Von den 6 Studien mit Daten zu bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln liegen ausschließlich für die Patientenpopulation der Studie von Eyre et al. (2016), bei der die Gesamtpopulation im Rahmen des indirekten Vergleichs berücksichtigt wird, Angaben zu Patientencharakteristika vor. Dabei zeigen sich relevante Unterschiede der Patientencharakteristika im Vergleich zur ZUMA-1 Studie, beispielweise bezüglich des Alters der Patienten. Von den weiteren 5 Studien mit Daten zu bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln wurden nur Teilpopulationen für den indirekten Vergleich ausgewählt. Für diese konkret selektierten Teilpopulationen liegen keine Patientencharakteristika vor, sodass die Vergleichbarkeit zur ZUMA-1 Studie nicht beurteilt werden kann.

Für die 9 Studien mit Daten zur allogenen SZT fehlen gleichermaßen Angaben zu relevanten Patientencharakteristika der konkret selektierten Vergleichspopulationen (Armand et al. (2008)) oder die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen ist nicht gegeben, beispielsweise aufgrund wesentlicher Unterschiede im Alter der Patienten (Avivi et al. (2014); Lazarus et al. (2010); Ghobadi et al. (2015); Rigacci et al. (2012) und von Kampen et al. (2011)). Hinzu kommt, dass das Charakteristikum „Alter“ in den Studien teilweise anders definiert ist als in der ZUMA-1 Studie.

Insgesamt ergeben sich relevante Unsicherheiten aufgrund der fehlenden Angaben zu den Patientencharakteristika bzw. relevanter Unterschiede zwischen den Patientencharakteristika der Studien. Darüber hinaus bezieht sich der indirekte Vergleich gegenüber den 15 publizierten Studien ausschließlich auf die 12-Monats-Daten der ZUMA-1 Studie, wodurch hinreichend valide Schlussfolgerungen zu langfristigen Effekten von Axi-Cel nicht möglich sind. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte ist nicht davon auszugehen, dass der vorliegende indirekte historische Vergleich einen relevanten,

weitergehenden Erkenntnisgewinn im Gegensatz zu dem als hinreichend valide beurteilten indirekten Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie liefern kann. Aufgrund der beschriebenen Gesichtspunkte wird der indirekte Vergleich gegenüber den 15 publizierten Studien für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Ausmaß des Zusatznutzens

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Bezogen auf die FAS-Population zeigt sich für Patienten mit DLBCL ein medianes Gesamtüberleben von 15,7 Monaten, wobei 57 % der Patienten verstorben sind. Für Patienten mit TFL war das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht. 43 % der Patienten mit TFL waren zum vorliegenden Datenschnitt verstorben. Für Patienten mit PMBCL war das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht. 33 % der Patienten waren zum vorliegenden Datenschnitt verstorben.

Bei Betrachtung der Gesamtpopulation zeigt sich ein medianes Gesamtüberleben von 17,4 Monaten. Der Kaplan-Meier-Schätzer (KM-Schätzer) ändert sich zwischen Monat 18 und Monat 24 nur geringfügig. Zu Monat 24 waren noch 47,7 % der Patienten am Leben.

Im indirekten Vergleich zur SCHOLAR-1 Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Axi-Cel (Hazard Ratio = 0,30 [0,22; 0,41], $p < 0,0001$). Die 24-Monats-Überlebensrate für Patienten der ZUMA-1 Studie liegt bei 50 % im Vergleich zu 14 % bei Patienten der SCHOLAR-1 Studie. Dieser Effekt wird vom G-BA angesichts der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf und des fortgeschrittenen Behandlungsstadiums sowie unter Berücksichtigung der oben dargelegten Erwägungen zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen derart gewertet, dass ein Effekt vorliegt, aber nicht quantifiziert werden kann.

Demnach kann zum einen aufgrund des per se hohen Verzerrungspotentials eines indirekten historischen Vergleichs und zum anderen zusätzlicher Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen, der kleinen Patientenzahlen, eines möglichen Selektionseffektes durch die Auswahl der auswertbaren Population der SCHOLAR-1 Studie und durch die historisch-zeitlich unterschiedliche Erhebung der Daten der SCHOLAR-1 Studie im Vergleich zur ZUMA-1 Studie, keine valide Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgen. Dies deckt sich auch mit den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren, wonach zwar eine Wirksamkeit von Axi-Cel in der hier umfassten stark vorbehandelten Patientenpopulation mit wenig Therapiealternativen gesehen, das Ausmaß des Zusatznutzens vor dem Hintergrund der derzeit vorhandenen Evidenz jedoch als nicht quantifizierbar erachtet wird.

Insgesamt wird für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß sich nicht quantifizieren lässt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Beurteilung der Progression wurde anhand der IWG-Kriterien entsprechend Cheson et al. von 2007³ durchgeführt. Die Bewertung erfolgte sowohl durch den Prüfarzt als auch durch einen zentralen Gutachter.

Für die vorliegende Bewertung werden unter Berücksichtigung des niedrigeren Verzerrungspotentials die Ergebnisse des zentralen Gutachters verwendet. Dies schließt in anderen Fällen das Heranziehen Prüfarzt-basierter Bewertungen nicht aus. Für Patienten mit DLBCL (Kohorte 1) betrug das mediane PFS der FAS-Population 7,3 Monate. Für Patienten mit TFL und mit PMBCL liegt keine separate Auswertung für das PFS vor.

Bezogen auf die Gesamtpopulation der ZUMA-1 Studie lag das mediane PFS bei 9,5 Monaten. Die Kaplan-Meier-Schätzer (KM-Schätzer) fielen bis Monat 18 auf etwa 38 % ab. Zu Monat 24 zeigt sich keine bzw. nur eine sehr geringfügige Veränderung des KM-Schätzers. Wobei die Wahrscheinlichkeit für die Progressionsfreiheit der Patienten zu diesem Zeitpunkt weiterhin bei 38 % liegt.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt von Mortalität und partiellem Ansprechen (PR) oder vollständigem Ansprechen (CR). Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Für die Operationalisierung einer Progression (bei PR) entsprechend der IWG-Kriterien³ von 2007 werden ausschließlich morphologische, bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes bzw. –wachstums berücksichtigt. Die vom Patienten wahrnehmbaren Symptome werden dabei aber nicht beachtet. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse zum PFS nicht möglich.

Objektive Ansprechrates (ORR)

Die objektive Ansprechrates (ORR) besteht aus den Komponenten komplette und partielle Remission (CR und PR). Die Bewertung des Ansprechens erfolgte auf Basis der IWG-Kriterien³ von 2007. Das Erreichen einer CR ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Die verwendeten IWG-Kriterien³ berücksichtigen fast ausschließlich morphologische, bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes bzw. –wachstums.

Das ORR bewertet durch den Prüfarzt war der primäre Endpunkt der Studie ZUMA-1. Die Ansprechrates für Patienten mit DLBCL liegt bei 79 %, für Patienten mit TFL bei 76 % und für Patienten mit PMBCL bei 67 %. Für die Gesamtpopulation lag das Ansprechen hier bei 77 %, wobei 55 % der Patienten eine komplette Remission erzielten.

³ Cheson et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25(5): 579-586

Zusätzlich wurde das ORR auch durch den zentralen Gutachter bewertet. Hierbei liegt das Ansprechen für Patienten mit DLBCL und TFL bei 67 % sowie bei 78 % für Patienten mit PMBCL. Für die Gesamtpopulation lag das Ansprechen bei 68 %, wobei 50 % der Patienten eine komplette Remission erzielten.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung des Ansprechens bzw. der Rate an kompletten Remissionen nicht möglich.

Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität der Patienten wurden in der Studie ZUMA-1 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Die Phase I der ZUMA-1 Studie umfasste die Erhebung der Sicherheitsdaten inklusive der Dosis-limitierenden Toxizität, die von einem internen Gutachter-Team geprüft wurde. Auf Basis dieser Daten wurden durch das Gutachter-Team Empfehlungen für das weitere Vorgehen in der ZUMA-1 Studie gemacht.

In Phase II der ZUMA-1 Studie erfolgte bis zu Studienmonat 3 nach Infusion von Axi-Cel eine vollumfassende Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE). Für den Zeitraum ab Studienmonat 3 bis Studienmonat 24 nach Infusion von Axi-Cel wurden nur noch gezielte UE erfasst (neurologische Ereignisse, hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten).

Eine Steigerung der UE (Gesamt) ist ab dem Zeitpunkt der lymphozytendepletierenden Chemotherapie ersichtlich. Nach Infusion von Axi-Cel hatten alle Patienten mindestens ein UE. Insbesondere die Rate an schweren UE mit CTCAE-Grad 3-4 und schwerwiegenden UE stieg nach der Infusion von Axi-Cel auf > 90 % bzw. > 40 % stark an.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Ereignis waren am häufigsten in dem SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems vorhanden. Als schwerwiegendes UE mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Ereignis zeigte sich insbesondere das PT Enzephalopathie. Bezogen auf UE von speziellem Interesse für identifizierte Risiken mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Ereignis zeigten sich für einen CTCAE-Grad ≥ 3 insbesondere neurologische Ereignisse und verschiedene Zytopenien. Ein CRS mit Schweregrad ≥ 3 gemäß dem CRS Grading Scale nach Lee et al. zeigte sich bei > 10 % der Patienten mit DLBCL.

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

Gesamtbewertung

a) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel) für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien werden die Ergebnisse der pivotalen einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-1 zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zugrunde gelegt. Zudem werden die Ergebnisse zur

Mortalität aus dem indirekten historischen Vergleich gegenüber der retrospektiven Studie SCHOLAR-1 herangezogen.

Im indirekten Vergleich zur SCHOLAR-1 Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Axi-Cel für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dieser Effekt wird vom G-BA angesichts der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf und des fortgeschrittenen Behandlungsstadiums sowie unter Berücksichtigung der oben dargelegten Erwägungen zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen derart gewertet, dass ein Effekt vorliegt, aber nicht quantifiziert werden kann. Demnach ist bedingt durch den indirekten historischen Vergleich und aufgrund weiterer relevanter Unsicherheiten eine valide Quantifizierung des Ausmaßes des Effektes für das Gesamtüberleben nicht möglich. Insgesamt wird für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ZUMA-1 Studie ist für die weiteren Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen keine vergleichende Bewertung möglich. Die Lebensqualität der Patienten wurde in der Studie ZUMA-1 nicht erhoben.

Vor dem Hintergrund des weit fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums sowie der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf wird in der Gesamtbewertung den vergleichenden Ergebnissen zum Gesamtüberleben ein hoher Stellenwert beigemessen. Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

b) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel) für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien werden die Ergebnisse der pivotalen einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-1 zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zugrunde gelegt. Zudem werden die Ergebnisse zur Mortalität aus dem indirekten historischen Vergleich gegenüber der retrospektiven Studie SCHOLAR-1 herangezogen.

Im indirekten Vergleich zur SCHOLAR-1 Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Axi-Cel für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dieser Effekt wird vom G-BA angesichts der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf und des fortgeschrittenen Behandlungsstadiums sowie unter Berücksichtigung der oben dargelegten Erwägungen zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen derart gewertet, dass ein Effekt vorliegt, aber nicht quantifiziert werden kann. Demnach ist bedingt durch den indirekten historischen Vergleich und aufgrund weiterer relevanter Unsicherheiten eine valide Quantifizierung des Ausmaßes des Effektes für das Gesamtüberleben nicht möglich. Insgesamt wird für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ZUMA-1 Studie ist für die weiteren Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen keine vergleichende Bewertung möglich. Die Lebensqualität der Patienten wurde in der Studie ZUMA-1 nicht erhoben.

Vor dem Hintergrund des weit fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums sowie der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf wird in der Gesamtbewertung den vergleichenden Ergebnissen zum Gesamtüberleben ein hoher Stellenwert beigemessen. Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

2.1.3 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 Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel stellt einen neuartigen Therapieansatz dar, dessen langfristige Effekte, insbesondere hinsichtlich einer potentiellen Heilung der Patienten, derzeit nicht vollumfänglich beurteilt werden können. Mit der vorliegenden Befristung soll ermöglicht werden, weitergehende Evidenz zu langfristigen Effekten von Axi-Cel für patientenrelevante Endpunkte, welche die Fragestellung einer potentiellen Heilung der Patienten möglicherweise beantworten könnten, in die Nutzenbewertung einbeziehen zu können.

Auflagen der Befristung

Für die erneute Nutzenbewertung sollen die Ergebnisse der ZUMA-1 Studie nach 60 Monaten (5 Jahren) anhand eines Berichts, welcher Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, zu Patientencharakteristika, zum Patientenfluss und zum Studienverlauf für die FAS-Population vollständig abbildet, eingereicht werden.

Hinsichtlich eines indirekten Vergleiches sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit auch unter Berücksichtigung einer sich gegebenenfalls zwischenzeitlich weiterentwickelten Daten- und Informationslage ein indirekter Vergleich gegenüber den 60-Monats-Daten der ZUMA-1 Studie herangezogen werden kann.

Darüber hinaus sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit für die erneute Nutzenbewertung eine über die Zulassungsbegründende Studie hinausgehende prospektive, vergleichende Evidenz vorliegt oder generiert werden kann, z.B. auch aus Beobachtungsstudien, die zu einem relevanten weitergehenden Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung beitragen und beispielsweise Informationen zu verabreichten Folgetherapien nach Anwendung von Axi-Cel liefern könnte.

Hierfür erachtet der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 15. Mai 2022 als angemessen.

Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für Axicabtagen-Ciloleucel erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Axicabtagen-Ciloleucel aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 6 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels YESCARTA[®] mit dem neuen Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel). Axi-Cel hat eine Zulassung als Orphan Drug. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „YESCARTA wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.“ In dem zu betrachteten Anwendungsgebiet wurden daher zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien
- b) Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Zu Patientengruppe a)

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Studienergebnisse der einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-1, der retrospektiven Studie SCHOLAR-1, die supportiven Phase I-Studie NCI 09-C-0082 sowie nicht-adjustierte indirekte Vergleiche gegenüber 15 publizierten Studien vor.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der pivotalen einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-1 zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zugrunde gelegt. Zudem werden die Ergebnisse zur Mortalität aus dem indirekten historischen Vergleich gegenüber der retrospektiven Studie SCHOLAR-1 herangezogen.

Im Vergleich zur SCHOLAR-1 Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Axi-Cel für den Endpunkt Gesamtüberleben. Allerdings ist bedingt durch den indirekten historischen Vergleich und aufgrund weiterer relevanter Unsicherheiten eine valide Quantifizierung des Ausmaßes des Effektes für das Gesamtüberleben nicht möglich. Insgesamt wird für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ZUMA-1 Studie ist für die weiteren Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen keine vergleichende Bewertung möglich. Die Lebensqualität der Patienten wurde in der Studie ZUMA-1 nicht erhoben. Vor dem Hintergrund des weit fortgeschrittenen Krankheits- und

Behandlungsstadiums sowie der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf wird in der Gesamtbewertung den vergleichenden Ergebnissen zum Gesamtüberleben ein hoher Stellenwert beigemessen.

In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Der Beschluss ist für diese Patientenpopulation bis zum 15. Mai 2022 befristet. Die Befristungsaufgaben beinhalten die Vorlage der 60-Monats-Daten der ZUMA-1 Studie, die Prüfung und Darlegung einer sich gegebenenfalls zwischenzeitlich weiterentwickelten Daten- und Informationslage für einen indirekten Vergleich dieser Daten und einer über die Zulassungsbegründende Studie hinausgehenden prospektiven, vergleichenden Evidenz zu Axicabtagen-Ciloleucel, beispielsweise aus Beobachtungsstudien.

Zu Patientengruppe b)

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Studienergebnisse der einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-1, der retrospektiven Studie SCHOLAR-1, die supportiven Phase I-Studie NCI 09-C-0082 sowie nicht-adjustierte indirekte Vergleiche gegenüber 15 publizierten Studien vor.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der pivotalen einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-1 zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zugrunde gelegt. Zudem werden die Ergebnisse zur Mortalität aus dem indirekten historischen Vergleich gegenüber der retrospektiven Studie SCHOLAR-1 herangezogen.

Im Vergleich zur SCHOLAR-1 Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Axi-Cel für den Endpunkt Gesamtüberleben. Allerdings ist bedingt durch den indirekten historischen Vergleich und aufgrund weiterer relevanter Unsicherheiten eine valide Quantifizierung des Ausmaßes des Effektes für das Gesamtüberleben nicht möglich. Insgesamt wird für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ZUMA-1 Studie ist für die weiteren Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen keine vergleichende Bewertung möglich. Die Lebensqualität der Patienten wurde in der Studie ZUMA-1 nicht erhoben. Vor dem Hintergrund des weit fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums sowie der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf wird in der Gesamtbewertung den vergleichenden Ergebnissen zum Gesamtüberleben ein hoher Stellenwert beigemessen.

In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Der Beschluss ist für diese Patientenpopulation bis zum 15. Mai 2022 befristet. Die Befristungsaufgaben beinhalten die Vorlage der 60-Monats-Daten der ZUMA-1 Studie, die Prüfung und Darlegung einer sich gegebenenfalls zwischenzeitlich weiterentwickelten Daten- und Informationslage für einen indirekten Vergleich dieser Daten und einer über die Zulassungsbegründende Studie hinausgehenden prospektiven, vergleichenden Evidenz zu Axicabtagen-Ciloleucel, beispielsweise aus Beobachtungsstudien.

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

a) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

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

Dem Beschluss werden die Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Tisagenlecleucel zum Anwendungsgebiet rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien vom 7. März 2019 zugrunde gelegt.

Begründung:

Die Berechnung der im vorliegenden Verfahren vorgelegten Patientenzahlen ist weitgehend methodisch und rechnerisch nicht nachvollziehbar. Aufgrund des mehrschrittigen Schätzverfahrens mit unklarer Datenlage und möglicherweise gegenläufigen Effekten sind die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet. Nach Auffassung des G-BA stellen die hier vorliegenden Patientenzahlen keine eindeutig bessere Schätzung gegenüber den Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Tisagenlecleucel vom 7. März 2019 zum gleichen Anwendungsgebiet des rezidivierter oder refraktären DLBCL nach mehr als zwei systemischen Vortherapien dar, weshalb letztere weiterhin herangezogen werden.

b) Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wird im Dossier keine separate Berechnung der Patientenzahlen für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien durchgeführt.

Die folgende Berechnung basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten und vom IQWiG in der Dossierbewertung beurteilten Rechenschritten. Diese Berechnung ist aufgrund einer unklaren Datenlage zu den angenommenen Anteilswerten bezüglich der konventionell behandelten Patienten sowie der Patienten mit Versagen der Erst- und Zweitlinientherapie mit Unsicherheiten behaftet. Zudem werden keine Patienten mit Rezidiv oder Refraktärität nach der dritten oder späteren Therapielinie berücksichtigt.

Da für deutsche Patienten keine konkreten Inzidenzraten für das PMBCL vorliegen, wird basierend auf der Publikation von Liu et al. von 2016⁴ für das PMBCL eine Inzidenz von 0,042 pro 100.000 Einwohner in den USA angenommen und auf deutsche Patienten übertragen. Dies ergibt bezogen auf die für den 31.12.2017 geschätzten Anzahl von 81.757.000 in Deutschland lebenden Personen 34 PMBCL-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2017.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte 2. Rechenschritt, bei dem die Zielpopulation auf konventionell behandelte Patienten mit PMBCL eingeschränkt wird, wird nicht angewendet. Zum einen ist der Fachinformation zu YESCARTA® keine Einschränkung auf Patienten mit konventionellen Vortherapien zu entnehmen und zum anderen kommen Patienten, die vorher im Rahmen klinischer Studien behandelt wurden,

⁴ Liu et al. Racial patterns of patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma: SEER analysis. Medicine (Baltimore) 2016; 95(27): e4054

auch nach der Studienteilnahme noch für eine Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel in der GKV in Betracht.

Über folgende Rechenschritte wird die Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt (siehe Dossierbewertung des IQWiG G-18-19)⁵:

1. In der Review von Li et al.⁶ ist angegeben, dass etwa 60 % bis 70 % der PMBCL-Patienten durch die Erstlinientherapie geheilt werden. Daher wird angenommen, dass 40 % bis 30 % der Patienten auf die Erstlinientherapie versagen. Dieser angenommene Anteilswert ist mit Unsicherheiten behaftet, da keine Sterbefälle berücksichtigt werden und sich die verwendete Quelle nur auf Patienten mit DLBCL bezieht, die eine Erstlinienbehandlung mit R-CHOP⁷ erhalten haben. Aus diesem Rechenschritt ergibt sich eine Spanne von 10 - 14 PMBCL-Fälle mit Versagen der Erstlinientherapie.
2. Es wird ein Anteilswert von 64 % für das Versagen der Zweitlinientherapie angenommen. Zudem wird eine Unsicherheitsspanne von ± 10 angewendet. Dies ergibt 6 – 10 PMBCL-Fälle mit Versagen der Zweitlinientherapie.
3. Ein Anteil von 88,9 % der deutschen Bevölkerung ist GKV-versichert. Daraus resultieren 5 – 9 Patienten in der Zielpopulation.

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

⁵ IQWiG-Berichte- Nr. 716. Axicabtagen-Ciloleucel (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) - G18-19, Version 1.0, 29.01.2019

⁶ Li et al. Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology (Phila) 2018; 50(1): 74-87.

⁷ Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin und Prednison

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

A. Zulassungsrechtliche Anforderungen

Die Vorgaben der Fachinformation und des im Rahmen der Zulassung vereinbarten Risk Management Plans (RMP) sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation sowie die im Rahmen der Zulassung vereinbarten Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von YESCARTA® (Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. März 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-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 Axicabtagen-Ciloleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von 4 Dosen Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

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

B. Weitere Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Axicabtagen-Ciloleucel in qualifizierten Behandlungseinrichtungen

Vor dem Hintergrund der hoch malignen und weit fortgeschrittenen Erkrankung der hier betrachteten Patienten, der notwendigen immunsupprimierenden Maßnahmen für die Anwendung von Axicabtagen-Ciloleucel als auch der möglichen sehr schweren CAR-T-Zellspezifischen Nebenwirkungen wie CRS⁸ und CRES⁹ stellt die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel eine hochspezialisierte und komplexe medizinische Leistung dar.

Entsprechend den Angaben der Fachinformation muss das Arzneimittel an einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Die Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischen Fachpersonal begonnen und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen besitzt und für die Anwendung von Axicabtagen-Ciloleucel und das Management von Patienten, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, geschult ist.

⁸ Zytokin-Freisetzungssyndrom

⁹ CAR-T-bezogenes Enzephalopathie-Syndrom

Für eine optimale Nutzen-Risiko-Abwägung für den jeweiligen Patienten und für die Gewährleistung der Patientensicherheit durch eine schnelle und sachgerechte Versorgung unter anderem bei einem Auftreten der CAR-T-Zell-spezifischen Nebenwirkungen wie CRS⁸ und CRES⁹ ist eine optimale Struktur- und Prozessqualität der Behandlungseinrichtung erforderlich. Darüber hinaus muss die Infrastruktur der Behandlungseinrichtung einen adäquaten Umgang mit dem finalen Zellprodukt gewährleisten, da eine falsche Handhabung die Viabilität der CAR-T-Zellen und damit die Wahrscheinlichkeit auf einen möglichen Therapieerfolg relevant einschränken kann.

Vor diesem Hintergrund ist es zur Gewährleistung einer in der Qualität gesicherten zweckmäßigen Versorgung mit dem Arzneimittel, insbesondere unter dem Gesichtspunkt der Gewährleistung hinreichender Patientensicherheit, sachgerecht, aber auch erforderlich nähergehende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung des Arzneimittels, insbesondere im Hinblick auf die hinreichende Qualifikation einer Behandlungseinrichtung festzustellen.

Unter Berücksichtigung der übereinstimmenden Empfehlungen der sachverständigen Organisationen und Personen der medizinischen Wissenschaft und Praxis im Rahmen der Nutzenbewertung geht der G-BA davon aus, dass eine qualitätsgesicherte Versorgung mit dem Arzneimittel Axicabtagen-Ciloleucel nach Maßgabe der nachfolgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung erfolgen kann. Danach darf Axicabtagen-Ciloleucel nur an einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden, welches mindestens folgende Kriterien erfüllen muss.

1. Anforderungen an die Qualifikation der Behandlungseinrichtung

1.1 Umfangreiche Erfahrung in der Behandlung der jeweiligen malignen Grunderkrankung

- 1.1.1 Bei großzelligen B-Zell-Lymphomen der Erwachsenen dokumentiert durch die Behandlung von ≥ 50 Fällen mit dieser Diagnose (C83.3, C85.1 oder C85.2 nach ICD-10-GM-2018) in der Behandlungseinrichtung innerhalb von 3 Jahren, und die Teilnahme an Studien der German Lymphoma Alliance (GLA) oder einer vergleichbaren Studiengruppe.

Begründung:

Die Festlegung einer Mindestmenge in Form von Krankheitsfallzahlen als Nachweis für eine hinreichende Erfahrung zur Versorgung mit dem Arzneimittel ist sachgerecht und begründet. Die Befugnis zur Festlegung von Mindestmengen findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 6 i.V.m. Abs. 3 SGB V. Danach soll der G-BA mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung auch Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung mit dem Arzneimittel festlegen. Aus der allgemein gehaltenen Befugnis ist zu schließen, dass der Gesetzgeber den Gestaltungsspielraum des G-BA nicht von vornherein auf einen abschließenden Katalog von Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Anwendung beschränken wollte. Daraus, dass die Bestimmung von Mindestmengen in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 6 i.V.m. Abs. 3 SGB V nicht ausdrücklich als Maßnahme zur qualitätsgesicherten Anwendung von Arzneimitteln erwähnt wird, kann daher nicht gefolgert werden, dass diese von der Befugnis nicht erfasst ist. Dem entspricht, dass nach der Rechtsprechung des BSG als Maßnahme der Qualitätssicherung

generell auch geeignete Vorgaben zu Mindestmengen (z.B. in Form von Mindestpatientenzahlen) in Betracht kommen. Dass Mindestmengen grundsätzlich ein Instrument der Qualitätssicherung sein können, unterliege keinem Zweifel (BSG, Urt. vom 29.11.2017 – B 6 KA 32/16 R, zit. nach juris, Rn.37 ff.). Ausgehend von der grundsätzlichen Eignung und sozialrechtlichen Anerkennung von Mindestmengen als Instrument der Qualitätssicherung kann daher aus im SGB V getroffenen speziellen Regelungen zu Mindestmengen als Voraussetzung für die Erbringung bestimmter Leistungen durch Krankenhäuser nicht gefolgert werden, dass Mindestmengen in allen anderen Bereichen als Instrument der Qualitätssicherung vollständig ausgeschlossen wären (Vgl. BSG, Urt. vom 29.11.2017 – B 6 KA 32/16 R, zit. nach juris, Rn.38). Im Lichte dieser Betrachtung eröffnen die Regelungen in § 35a Abs.1 Satz 3 Nr.6 i.V.m. Abs. 3 SGB V dem G-BA einen entsprechend hinreichend weiten Gestaltungsspielraum zur Festlegung von Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Arzneimitteln, der auch die Bestimmung von Mindestmengen miteinschließt.

Das r/r DLBCL und das r/r PMBCL sind seltene Leiden, welche in Deutschland jährlich weniger als 1.000 Patienten betreffen. Die Behandlung des r/r DLBCL bzw. r/r PMBCL stellt eine hochspezialisierte und komplexe Leistung dar, welche ein besonderes Maß an Übung und Erfahrung voraussetzt. Für eine medizinisch adäquate Indikationsstellung ist mangels vergleichender Studiendaten die individuelle Abwägung zwischen den verfügbaren Therapiealternativen notwendig. Eine hinreichende therapeutische Erfahrung in der Behandlung des DLBCL bzw. PMBCL ist daher unerlässlich, um bei multiple vorbehandelten Patienten das Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Einsatz von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber anderen möglichen Therapiealternativen patientenindividuell adäquat abschätzen zu können. Studiendaten für den Zusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Mortalität konkret für die Indikation r/r DLBCL bzw. r/r PMBCL liegen zwar nicht vor, allerdings konnte für die Erkrankung akute myeloische Leukämie (AML), welche hinsichtlich ihrer Krankheitscharakteristika und des Therapieverlaufs eine ähnliche Komplexität aufweist, ein Zusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Mortalität nachgewiesen werden¹⁰. Aus diesen Gesichtspunkten besteht die begründete Wahrscheinlichkeit, dass durch eine Mindestmenge für Krankheitsfallzahlen erhebliche Qualitätsvorteile im Hinblick auf die hier vorliegende hochspezialisierte und komplexe medizinische Leistung zu erwarten sind.

Die Dokumentation der Behandlungsfälle erfolgt nach Maßgabe der vom G-BA auf dem Gebiet der Qualitätssicherung beschlossenen Regelungen. Die Anwendung der vom G-BA beschlossenen Regelungen auf dem Gebiet der Qualitätssicherung bleibt nach Ziffer 3 der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung unberührt.

1.2 Umfangreiche Erfahrung in der Zelltherapie

1.2.1 Dokumentiert durch die Meldung von >120 allogenen Ersttransplantationen an das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen/European Bone Marrow

¹⁰ Giri et al. Impact of hospital volume on outcomes of patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia: a matched cohort study. Blood 2015 125:3359-3360

Transplantation Registry (DRST/EBMTR) innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre.

Begründung:

Die Anwendung von Axicabtagen-Ciloleucel stellt unter anderem aufgrund der dafür im überwiegenden Fall notwendigen immunsupprimierenden Maßnahmen und der möglichen schweren Nebenwirkungen einen hochkomplexen Behandlungsansatz dar. Aufgrund der Neuartigkeit des Therapieansatzes kann ein Zusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Behandlungsqualität konkret für Axicabtagen-Ciloleucel bzw. CAR-T-Zellen derzeit im Rahmen von Studien nicht nachgewiesen werden. Daher wird im vorliegenden Fall das medizinisch nächstliegende und für die vorliegende Indikation und Behandlungssituation etablierte Therapiekonzept der allogenen Stammzelltransplantation herangezogen. Analog zu den CAR-T-Zellen bedarf es bei einer allogenen Stammzelltransplantation die Gabe einer hochintensiven, konditionierenden Chemotherapie, die das Immunsystem des Patienten stark kompromittiert. Der Umgang mit stark immunsupprimierten Patienten einschließlich der frühzeitigen Diagnose und Behandlung schwerwiegender Infektionen ist daher für beide Therapieansätze entscheidend für die Rate schwerwiegender oder tödlicher Komplikationen. Zudem basieren die CAR-T-Zellen als auch die allogene Stammzelltransplantation auf immunogenen Eigenschaften menschlicher Zellen, die zur Auslösung einer Immunreaktion führen. Somit kann es bei beiden Therapieansätzen zu schwerwiegenden immunvermittelten Komplikationen kommen, welche multiple Organe betreffen und schlimmstenfalls zum Tod führen können. Für eine möglichst geringe Mortalität und Morbidität aufgrund akuter Therapiekomplikationen ist eine schnelle und qualifizierte Früherkennung der Komplikationen und eine sachgerechte Intervention maßgeblich. In Behandlungseinrichtungen mit einer ausreichenden Erfahrung in der allogenen Stammzelltransplantation ist gewährleistet, dass eine persönliche Erfahrung mit solchen Komplikationen vorliegt, die Schnittstelle zur Intensivmedizin adäquat definiert ist, Arbeitsabläufe standardisiert sind und hämato-onkologische Expertise auch im Bereich der Intensivmedizin einfließt. Hinzu kommt der Umgang mit langfristigen Komplikationen und der Nachsorge der Patienten. Während für die allogene Stammzelltransplantation die chronische Graft-versus-Host-Disease die weithin bekannte morbiditätsbestimmende langfristige Komplikation darstellt, sind mögliche langfristige Folgeschäden durch die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel weitgehend ungeklärt. Seitens der europäischen Zulassungsbehörde werden als potentielle langfristige Komplikationen eine anhaltende Immunschwäche bzw. B-Zell-Depletion, Sekundärtumore und Autoimmunerkrankungen aufgeführt. In Behandlungseinrichtungen mit einer ausreichenden Erfahrung in der allogenen Stammzelltransplantation oder bei den mit diesen Behandlungseinrichtungen zusammenarbeitenden ambulanten Fachärzten ist eine strukturierte Nachsorge zur Identifikation langfristiger Folgeschäden in der Regel implementiert. Für die allogene Stammzelltransplantation lässt sich aus Studiendaten ein Beleg für einen Kausalzusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Mortalität als auch für

den Therapieerfolg (Leukämiefreiheit, Rezidivfreiheit) ableiten^{11,12}. Da die beschriebenen gemeinsamen Charakteristika zwischen CAR-T-Zellen und der allogenen Stammzelltransplantation maßgeblich die Qualität und die Risiken der medizinischen Leistung bestimmen, sind auch für die CAR-T-Zellen durch die festgelegten Mindestmengen für die Durchführung bzw. den Nachweis allogener Stammzelltransplantation erhebliche Qualitätsvorteile zu erwarten. Die vorliegende Festsetzung der Mindestmengen über 3 Jahre gerechnet erlaubt zufällige Schwankung aus personellen oder organisatorischen Aspekten auszugleichen und verhindert zusätzlich, dass eine Behandlungseinrichtung durch eine medizinisch nicht begründete Mengenausweitung die Schwelle kurzfristig erreichen kann.

Die Dokumentation erfolgt durch die Meldung von >120 allogenen Ersttransplantationen an das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen /European Bone Marrow Transplantation Registry (DRST/EBMTR) innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre. Insoweit handelt es sich um eine spezielle Regelung, die abschließend die Dokumentationsanforderungen im Verhältnis zu anderen Regelungen des G-BA festlegt (vgl. Ziffer 3 der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung).

1.3 Personelle und fachliche Anforderungen

1.3.1 Die für die Behandlungen von Erwachsenen mit Axicabtagen-Ciloleucel ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung müssen Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sein. Die ärztlich verantwortliche Leitung oder ihre Stellvertretung muss über eine mindestens zweijährige Berufserfahrung in einer Behandlungseinrichtung verfügen, in der allogene Stammzelltransplantationen nach den hier aufgeführten Kriterien unter Punkt 1.1 und 1.2 durchgeführt werden. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die auf der Station durchgeführten allogenen Stammzelltransplantationen anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

1.3.2 Anforderungen an die Qualifikation des Pflegedienstes:

1.3.2.1 Die Leitung und ihre Vertretung auf der Station für die Versorgung von Patienten, die mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt werden, sind Gesundheits- und Krankenpfleger mit onkologischer Fachweiterbildung oder sind mindestens 36 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen, und haben an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Axicabtagen-Ciloleucel teilgenommen. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

1.3.2.2 Jede Schicht wird geleitet von Gesundheits- und Krankenpflegern, die oder der mindestens 12 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen ist, Erfahrungen in der intensiven Chemotherapie von Lymphompatienten hat und an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Axicabtagen-Ciloleucel teilgenommen hat. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden

¹¹ Giebel et al. The impact of center experience on results of reduced intensity: allogeneic hematopoietic SCT for AML. An analysis from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2013 Feb;48 (2):238-42.

¹² Loberiza et al. Transplant center characteristics and clinical outcomes after hematopoietic stem cell transplantation: what do we know. Bone Marrow Transplantation volume 31, pages 417–421 (2003)

Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

- 1.3.3 Ein ausreichendes Training und dokumentierte Erfahrung des beteiligten medizinischen Personals (Ärztenschaft, Pflegende) in der Behandlung mit zytotoxischen und immunsuppressiven Substanzen sowie kryokonservierten Zellen sind nachzuweisen.

2. Anforderungen an Infrastruktur und Organisation

2.1 Einrichtung eines Tumorboards:

- 2.1.1 Die Indikation für die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel bei Erwachsenen muss im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt werden, an der mindestens Ärzte mit folgenden Qualifikationen teilnehmen:
- Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie
 - Strahlentherapie
 - Pathologie
 - diagnostische Radiologie

- 2.1.2 Datum, Teilnehmer und Beratungsergebnisse der Tumorkonferenz sind schriftlich zu dokumentieren.

- 2.2 Die zuständige Apotheke muss in der Behandlungseinrichtung durch verbindliche Regelungen zur zeitgerechten Erfüllung der behördlichen Auflagen integriert sein.

- 2.3 Die Räumlichkeiten für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Axicabtagen-Ciloleucel befinden sich in räumlicher Nachbarschaft zur Intensivstation. Die Behandlungseinrichtung verfügt über die erforderliche Ausstattung mit der jederzeitigen Möglichkeit zur Endoskopie einschließlich Bronchoskopie, invasiven Beatmung und Nierenersatztherapie, und über spezifische SOPs¹³ zum Umgang mit Komplikationen der CAR-T-Zelltherapie einschließlich des Einsatzes und der jederzeit ausreichenden Verfügbarkeit von Tocilizumab vor Ort entsprechend der Fachinformation, und über eine verbindlich geregelte Festlegung der raschen und ungehinderten Aufnahme von intensivpflichtigen Patienten auf die Intensivstation.

- 2.4 Es bestehen SOPs¹³ für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von CRS⁸ und CRES⁹ sowie für den Ablauf zur Verlegung des Patienten auf die Intensivstation (Entscheidungsbefugnis, beteiligte Personen etc.).

- 2.5 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie) muss ununterbrochen für die stationäre Betreuung der Patienten, die mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden, verfügbar sein, außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten. Die Rufbereitschaft bedeutet, dass ein angestellter Facharzt der Behandlungseinrichtung mit den entsprechenden Qualifikationsnachweisen jederzeit (24 Stunden an 7 Tagen pro Woche) innerhalb von maximal 30 Minuten am Patienten verfügbar ist.

- 2.6 Bei der Verlegung auf die Intensivstation muss sichergestellt sein, dass täglich eine Visite durch einen Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie auf der Intensivstation durchgeführt wird. Dieser Arzt muss über eigene Erfahrung in der Behandlung mit CAR-T-Zellen verfügen. Mit diesem Arzt ist das Behandlungskonzept auf Intensivstation abzusprechen.

¹³ Standard Operating Procedure

2.7 Zusätzlich müssen folgende Fachdisziplinen gemäß Facharztstandard ständig verfügbar sein, wobei die erforderlichen Untersuchungen und Behandlungen ohne Transport der Patienten möglich sein sollten (in alphabetischer Reihenfolge):

- Augenheilkunde
- Gastroenterologie (Endoskopie des Gastrointestinaltraktes)
- Gefäßchirurgie
- HNO-Heilkunde
- Kardiologie
- Labormedizin
- Mikrobiologie (Verfügbarkeit innerhalb von 24 Stunden ausreichend)
- Nephrologie (Dialyse)
- Neurochirurgie
- Neurologie (mit Nachweis der Teilnahme am einrichtungsinternen Schulungsprogramm)
- Pneumologie (Bronchoskopie)
- Psychiatrie
- Radiologie (mit CT und MRT)
- Thoraxchirurgie
- Urologie

Außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten. Die Rufbereitschaft bedeutet, dass ein angestellter Facharzt der Behandlungseinrichtung mit den entsprechenden Qualifikationsnachweisen jederzeit (24 Stunden an 7 Tagen pro Woche) innerhalb von maximal 30 Minuten am Patienten verfügbar ist.

2.8 Eine Unterbringung in spezifischen Räumlichkeiten für Patienten der Risikogruppen 2 oder 3 entsprechend den Richtlinien des Robert Koch-Institutes¹⁴ ist in der Regel nicht erforderlich. Allerdings muss gewährleistet sein, dass eine solche Unterbringung jederzeit möglich ist.

2.9 Ambulante Nachsorge

2.9.1 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie) muss jederzeit für die ambulante Nachsorge der Patienten, die mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden, verfügbar sein.

¹⁴ Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut (RKI). Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. Bundesgesundheitsbl 2010 53:357-388.

2.9.2 Die räumliche Ausstattung muss die ambulante Versorgung immunsupprimierter Patienten ermöglichen.

2.9.3 Die räumliche Ausstattung muss es ermöglichen, Patienten mit ansteckenden Infektionen getrennt zu untersuchen und zu behandeln. Eine geeignete Infrastruktur für die Behandlung mit Infusionen und die Transfusion von Blutprodukten muss verfügbar sein.

2.10 Weitere Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Die Behandlungseinrichtung nimmt an einrichtungsübergreifenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung und wissensgenerierenden Versorgung (Register, Qualitätszirkel, Analyse von Qualitätsindikatoren) teil, die von Fachorganisationen, pharmazeutischer Industrie und Aufsichtsbehörden national oder international angeboten werden.

2.11 Dokumentation

Die Dokumentation ist Bestandteil der Auflagen der europäischen Zulassungsbehörde an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Behandlungseinrichtung muss die personellen und strukturellen Voraussetzungen für den Anschluss an die geplanten Registermodule für CAR-T-Zellen im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST), im Pädiatrischen Register für Stammzelltransplantation (PRST) oder im Register der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) und für die zeitnahe Dokumentation vorhalten. Insbesondere sind zu dokumentieren:

- Vortherapien
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Art und Dauer des Ansprechens
- Folgetherapien
- Gesamtüberleben

3. Die Feststellungen nach Ziffer 1. und 2. regeln Mindestanforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Axicabtagen-Ciloleucel. Die Geltung anderer Regelungen des G-BA bleibt unberührt, sofern diese den Mindestanforderungen nicht entgegenstehen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers. YESCARTA® ist nicht in der Lauer-Taxe gelistet, da Axicabtagen-Ciloleucel nur an entsprechende qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben wird. 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 Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers zu Grunde gelegt.

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

Bei Axicabtagen-Ciloleucel handelt es sich um autologe T-Zellen, die ex vivo mit einem retroviralen Vektor, der für einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, genetisch verändert wurden. Entsprechend kann die Konzentration der CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zwischen den einzelnen patientenspezifischen Chargen variieren. Jeder patientenspezifischer Einzel-Infusionsbeutel enthält eine Dispersion von Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 ml für eine Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen pro Kilogramm Körpergewicht (Spanne 1×10^6 - 2×10^6 Zellen/kg) mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Patientenpopulation a) und Patientenpopulation b)				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axicabtagen-Ciloleucel	Einmalgabe	1	1	1

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)¹⁵.

¹⁵ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 11.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke / Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Patientenpopulation a) und Patientenpopulation b)					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Axicabtagen Ciloleucel	2 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg ¹⁶	1,54 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	1 Einzel-Infusionsbeutel	1	1 Einzel-Infusionsbeutel

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Abgabepreis des pU) ¹⁷	Mehrwertsteuer	Kosten
Patientenpopulation a) und Patientenpopulation b)				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axicabtagen-Ciloleucel	1 Einzel-Infusionsbeutel (2 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg)	327.000 €	62.130,00 € ¹⁸	389.130,00 €

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 regelmäßig Kosten 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. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bei Axicabtagen-Ciloleucel handelt es sich um ein autologes Zellprodukt, welches aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelmäßig eine Leukapherese notwendig. Da die Leukapherese Teil der Herstellung des

¹⁶ Für Patienten über 100 kg beträgt die Maximaldosis 2 x 10⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen.

¹⁷ Angaben des Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers.

¹⁸ Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wird das Arzneimittel YESCARTA[®] ab dem 1. April 2019 ohne Umsatzsteuer in Rechnung gestellt. Derzeit liegt jedoch keine rechtsverbindliche Auskunft einer Finanzbehörde zur Umsatzsteuerbefreiung von YESCARTA[®] vor.

Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

Vor der Gabe der CAR-T-Zellen wird laut Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleucel die Gabe einer lymphozytendepletierenden Chemotherapie empfohlen. Hierfür soll ein Schema aus Fludarabin (30 mg/m²) und Cyclophosphamid (500 mg/m²) intravenös am 5., 4. und 3. Tag vor der Infusion verabreicht werden. 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 berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)¹⁵.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{19,20}	Kosten pro Leistung	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Patientenpopulation a) und Patientenpopulation b)					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Axicabtagen-Ciloleucel					
Lymphozytendepletion					
Fludarabin (30 mg/m ² , i.v.)	118,20 € 1 x 50 mg	111,34 € (1,77 €, 5,09 €)	222,68 €	3	668,04 €
Cyclophosphamid (500 mg/m ² , i.v.)	29,76 € 1 x 1.000 mg	26,95 € (1,77 €, 1,04 €)	26,95 €	3	80,85 €

Stand Lauer-Steuer: 15. April 2019

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) 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 (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € 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

¹⁹ Rabatt nach § 130 SGB V

²⁰ Rabatt nach § 130a SGB V

Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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. Oktober 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Februar 2019 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. Februar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. März 2019 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. April 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2019	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	6. März 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. März 2019 2. April 2019 16. April 2019	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Mai 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken