

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)

Vom 17. September 2020

### 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	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	8
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4	Therapiekosten.....	10
3.	Bürokratiekosten .....	13
4.	Verfahrensablauf .....	13

## 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. 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 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 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 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

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Tisagenlecleucel (Kymriah®) erstmalig am 14. September 2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 7. März 2019 wurde eine Befristung bis zum 15. März 2020 ausgesprochen. Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel (Kymriah®) am Tag des Fristablaufs erneut.

Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 16. März 2020 fristgerecht das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 5 VerfO).

Tisagenlecleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie 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 und die Aussagekraft der Nachweise werden 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. Juli 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 G20-05) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nicht abgestellt.

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

---

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel (Kymriah®) gemäß Fachinformation**

Kymriah wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell- Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

### **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 Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer stellt zu Tisagenlecleucel Daten zu der Studie JULIET; einer Studie des CIBMTR Register und einer Studie des CAR-T-Cell Consortiums dar. Darüber hinaus reichte der pharmazeutische Unternehmer innerhalb des Stellungnahmeverfahrens Daten zu dem EBMT-Register nach. Im Gegensatz zur pivotalen Zulassungsstudie JULIET werden die Studien des CIBMTR Register, des EBMT-Registers und des CAR-T Cell Consortiums nicht als relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Begründet wird dies dadurch, dass zum einen die Datengrundlagen unzureichend beschrieben sind. Des Weiteren gehen in den Studien teils die Einschlusskriterien über das Anwendungsgebiet hinaus. Weiterhin ist festzustellen, dass die Beobachtungszeiträume mit einer medianen Beobachtungszeit von bis zu 8,42 Monaten im CIBMTR-Register, 3,3 Monaten im EBMT-Register und 6,2 Monaten in der Studie des CAR-T-Cell Consortiums sehr kurz sind.

Der pharmazeutische Unternehmer legt indirekte Vergleiche zu externen Kontrollen auf Basis publizierter, aggregierter Daten der Studien SCHOLAR-1, ZUMA-1, CORAL, Eyre und PIX301 in Form von Technical Reports vor. Für die RCT PIX301 lagen keine Angaben zu Baseline-Charakteristika für die für den Vergleich relevante Subgruppe vor, sodass eine hinreichende Vergleichbarkeit mit der Studie JULIET nicht nachgewiesen werden konnte.

In Bezug auf den indirekten Vergleich zur Studie ZUMA-1, welche die pivotale Zulassungsstudie für Axicabtagen Ciloleucel darstellt, wird der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers gefolgt, dass dieser aufgrund einer nicht hinreichenden Vergleichbarkeit nicht herangezogen werden kann. Unterschiede zwischen der Studie JULIET und ZUMA-1 ergeben sich hinsichtlich der Charakteristika der Studienpopulation zum einen bedingt durch Unterschiede in den Einschlusskriterien (Einschluss von Patienten mit primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL)). Weiterhin bestehen relevante Unterschied in Bezug auf den ECOG-Status und den Anteil an Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation. Darüber hinaus liegen Unterschiede im Studienablauf vor, welche insbesondere die Zeit zwischen Leukapherese und Infusion mit dem CAR-T-Zellprodukt sowie die in diesem Zeitraum vorgenommene Brückenchemotherapie betreffen.

Ein Vergleich mit den Studien SCHOLAR-1, CORAL und von Eyre et al. wurde bereits im Rahmen der Erstbewertung eingereicht. Für die Studie CORAL und die Studie von Eyre et al. wurden keine über die Erstbewertung hinausgehenden Informationen vorgelegt. Somit bleibt in Bezug auf die Studie von Eyre et al., welche die Behandlung des rezidivierten oder refraktären DLBCL mit Pixantron untersucht, die Einschätzung bestehen, dass die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika zur Studie JULIET unklar oder nicht gegeben ist.

Hinsichtlich der Studie CORAL wurde bereits in der Erstbewertung ausgeführt, dass die Erhebung der Daten zur Drittlinienchemotherapie, welche für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet relevant wären, erst retrospektiv innerhalb eines

Protokollamendments definiert worden sind, und die Methodik und der Zeitpunkt dieser retrospektiven Datenerhebung anhand der vorgelegten Informationen nicht nachvollzogen werden kann. Zwischen Studienende und Datenerhebung lagen 8 bzw. 9 Jahre. Da unklar ist, wieviel Zeit zwischen dem Auftreten der Ereignisse und deren Dokumentation lag, welche Bemühungen ergriffen wurden, um Datenvollständigkeit zu erreichen, und wie Zensierungen vorgenommen wurden, bestehen deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Datenvalidität. Weiterhin bestehen relevante Unterschiede zwischen den Studien JULIET und CORAL in Bezug auf die Patientencharakteristika sowie die Dauer der Nachbeobachtung (3,71 vs. 32,8 Monate). Darüber hinaus besteht ein Unterschied in der Operationalisierung des Gesamtüberlebens in beiden Studien, welches zu methodischen Unsicherheiten führt. Vor dem Hintergrund dieser Ausführungen sind die Studien CORAL und Eyre et al. nicht für einen validen Vergleich mit der Studie JULIET geeignet.

Für den indirekten Vergleich mit der Studie SCHOLAR-1 legt der pharmazeutische Unternehmer neue Daten vor. Eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studienpopulationen kann nicht nachgewiesen werden. Aufgrund von Unterschieden in Bezug auf prognostische Faktoren wie Alter, Anteil an Patienten mit DLBCL sowie Anzahl an vorangegangenen Therapielinien ist ein unadjustierter Vergleich nicht valide. Deshalb stellt der pharmazeutische Unternehmer eine Adjustierung mittels MAIC her. Innerhalb dieser Adjustierung fehlen jedoch Informationen zu relevanten Confoundern. Weiterhin erfüllen 20 % der eingeschlossenen Patienten der Studie JULIET nicht die Einschlusskriterien der Studie SCHOLAR-1. Diesbezüglich kann ebenfalls keine Adjustierung vorgenommen werden.

Unter Berücksichtigung der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Adjustierung liegt der im Dossier dargestellte vergleichende Effektschätzer nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können. Die Daten sind somit nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können.

### Studie JULIET

Bei der Zulassungsstudie JULIET handelt es sich um eine einarmige Phase II-Studie, welche in 27 Zentren weltweit durchgeführt wird. Die Studie ist derzeit noch laufend. Den Befristungsaufgaben der Erstbewertung entsprechend stellt der pharmazeutische Unternehmer die Auswertungen eines Datenschnittes zum 1. Juli 2019 dar.

Der Einschluss in die Studie erfolgte nach der Screeningphase, innerhalb welcher bereits die Leukapherese durchgeführt wurde. Der Screeningphase folgt zunächst einer mehrwöchigen Prä-Infusionsphase, innerhalb welcher die Patienten eine überbrückende Chemotherapie erhalten können und die lymphozytendeletierenden Chemotherapie eingeleitet wird, welche spätestens 2 bis 14 Tage vor der Infusion von Tisagenlecleucel abgeschlossen sein soll.

Zwischen der Screeningphase, innerhalb welcher die Leukapherese stattfand, und der Infusion von Tisagenlecleucel lagen in der Studie JULIET im Median 115 Tage (49; 396). Damit liegt der Zeitraum deutlich über jenem, welcher laut Auskunft der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren in der klinischen Praxis vorliegt.

An die Infusion schließt sich eine primäre Nachbeobachtungsphase an.

167 Patienten sind in die Studie JULIET eingeschlossen worden. Die Patienten sind in 2 Kohorten unterteilt in Abhängigkeit der Produktionsstätte (Hauptkohorte: US-Produktionsstätte n = 147; Kohorte A: europäische Produktionsstätte n = 20).

Zu Studieneinschluss waren die eingeschlossenen Patienten (ITT-Population) im Median 58 Jahre alt. Sie wiesen einen ECOG-Status von 0 oder 1 auf. Der Großteil der Patienten befand sich in Krankheitsstadium IV und 79,6 % der Patienten wies in Bezug auf den IPI-Score  $\geq 2$  Risikofaktoren auf. Die meisten Patienten hatten 2 vorherige Therapien erhalten. 44,3 % der Patienten der ITT-Population waren zuvor mit einer Stammzelltransplantation therapiert worden.

Von den 167 eingeschlossenen Patienten haben 115 (68,9 %) eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten. Gründe für einen Abbruch vor Erhalt der Infusion waren im

Wesentlichen der Eintritt eines Todesereignisses, die Entscheidung des Arztes oder ein Tisagenlecleucel-Herstellungsfehler. Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnittes befanden sich noch 17,4 % der ITT-Population in der primären Nachbeobachtung. Hauptgrund für den Abbruch der primären Nachbeobachtung war eine Krankheitsprogression. Nach vorzeitigem Abbruch der primären Nachbeobachtung sind die Patienten in eine sekundäre Nachbeobachtungsphase übergegangen. Zum vorliegenden Datenschnitt befanden sich in dieser 5,4 % der ITT-Population. 9,0 % der ITT-Population waren zu dem Zeitpunkt in die Überlebensnachbeobachtung übergegangen. In die Langzeitbeobachtungsstudie, welche auf einem separaten Studienprotokoll basiert, war zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Patient eingetreten.

Nach Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten 7 Patienten eine allogene Stammzelltransplantation. 45,2 % der Patienten der FAS-Population haben nach der Infusion eine weitere antineoplastische Therapie erhalten.

### Mortalität

Die mediane Beobachtungszeit zum Gesamtüberleben betrug zum vorliegenden Datenschnitt 5,9 Monate. Bezogen auf die ITT-Population waren zu diesem Zeitpunkt 59,3 % der Patienten verstorben bei einer medianen Überlebensdauer von 8,2 Monaten.

Der Kaplan-Meyer-Schätzer (KM-Schätzer) in der Studie JULIET ändert sich zwischen Studienmonat 24 und Studienmonat 30 nur geringfügig.

### Morbidität

#### *Gesamtansprechen*

Das Gesamtansprechen (CR oder PR) bildet in der Studie JULIET den primären Endpunkt. Operationalisiert wird es ab Protokollversion 4 anhand der Lugano Classification 2014 basierend auf PET-CT oder CT. Zuvor wurde es auf Basis der Cheson-Kriterien operationalisiert. Bewertet wurde es auf Basis eines Independent Review Committee.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 1. Juli 2019 lag eine Gesamtansprechrate von 35,9 % in der ITT-Population vor.

#### *Progressionsfreies Überleben*

Das Progressionsfreie Überleben (PFS) ist in der Studie JULIET in der ITT-Population operationalisiert als Zeit vom Einschluss in die Studie bis zur Progression oder Rezidiv oder bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 1. Juli 2019 hatten 58,1 % der Patienten ein solches Ereignis erlitten.

### Lebensqualität

#### *FACT-Lym, SF-36*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie JULIET mittels der Fragebögen FACT-Lym und SF-36 erhoben.

Zu beiden Fragebögen lagen während des Studienverlaufs die Rücklaufquoten unter 70 %, sodass diese als nicht verwertbar angesehen werden.

### Nebenwirkungen

Eine vollständige Erfassung der unerwünschten Ereignisse 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.

Innerhalb der ersten auf die Infusion folgenden Wochen wiesen 85,2 % der ITT-Population ein UE CTCAE-Grad 3/4 auf. Von Studienwoche 9 bis zu Studienmonat 12 waren 50,0 % von einem solchen Ereignis betroffen.

Schwerwiegende UE (SUE) traten von Infusion bis Woche 8 bei 48,7 % der Patienten der ITT-Population auf. Von Woche 9 bis zu Studienmonat 12 wiesen 30,0% der Patienten ein solches Ereignis auf.

Bei 57,4 % der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten trat ein Zytokin-Freisetzungssyndrom auf. Es stellte das häufigste UE und eines der häufigsten UE vom Schweregrad 3 oder 4 (basierend auf dem Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome (PGS-CRS)) dar.

### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung liegen Daten der pivotalen einarmigen Zulassungsstudie JULIET-1 zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Weiterhin liegen Daten zur Lebensqualität vor. Diese weisen jedoch sehr geringe Rücklaufquoten auf.

Der durchgeführte indirekte Vergleich zur Studie SCHOLAR-1 wird aufgrund von fehlenden Informationen zu relevanten Confoundern und einer somit unzureichenden Adjustierung als wenig valide angesehen. Weitere Unsicherheiten bestehen dahingehend, dass 20 % der Teilnehmenden der Studie JULIET die Einschlusskriterien der Studie SCHOLAR-1 nicht erfüllen. Diesbezüglich ist ebenfalls keine hinreichende Adjustierung möglich.

Vor dem Hintergrund dessen, dass die beschriebenen methodischen Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung bestehen und der Effektschätzer nicht in einer Größenordnung liegt, bei dem man unter Berücksichtigung der Unsicherheiten einen tatsächlichen Effekt ableiten kann, können die vorliegenden Daten nicht zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

Zusammenfassend werden die vorliegenden Ergebnisse in der Gesamtschau in ihrem Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

### Aussagekraft der Nachweise

Bei der Studie JULIET handelt es sich um eine einarmige Studie, sodass von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen ist. Es liegt kein adäquater Vergleich vor.

Darüber hinaus ergeben sich Unsicherheiten bezüglich der Nachbeobachtung der Patienten, welche ohne Infusion aus der Studie ausgeschieden sind, sowie aufgrund einer selektiven Erhebung der unerwünschten Ereignisse. Weiterhin bestehen Unsicherheiten dahingehend, dass der Zeitraum von Leukapherese bis zur Infusion in der Studie JULIET deutlich länger als in der klinischen Versorgung ist.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

### **2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel 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 Tisagenlecleucel 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 Tisagenlecleucel 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 finalen Ergebnisse der Studie JULIET nach 5 Jahren 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 5-Jahres-Daten der Studie JULIET 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 Tisagenlecleucel liefern könnte.

Hierfür erachtet der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. September 2023 als angemessen.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel 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 Tisagenlecleucel einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel 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 erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Tisagenlecleucel aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 7. März 2019.

Kymriah® wurde als Orphan Drug zugelassen.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Kymriah wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell- Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.“

Der pharmazeutische Unternehmer legt den Befristungsaufgaben entsprechend einen Datenschnitt zum 1. Juli 2019 der einarmigen Studie JULIET sowie Daten weiterer Studien zu Tisagenlecleucel und externen historischen Kontrollen vor.

Im Vergleich zur Erstbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für den indirekten Vergleich mit der Studie SCHOLAR-1 neue Daten vor. In Bezug auf die weiteren vorgelegten Studien besteht die Einschätzung, dass die Studien nicht für einen validen Vergleich mit der Studie JULIET geeignet sind.

Der durchgeführte indirekte Vergleich zur Studie SCHOLAR-1 wird aufgrund von fehlenden Informationen zu Confoundern und einer somit unzureichenden Adjustierung sowie aufgrund

von relevanten Unterschieden in den Einschlusskriterien in beiden Studien als wenig valide angesehen.

Da die beschriebenen Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung vorliegen und der Effektschätzer nicht in einer Größenordnung liegt, bei dem man unter Berücksichtigung der Unsicherheiten einen tatsächlichen Effekt ableiten kann, kann auf Basis der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.

In der Gesamtschau wird für Tisagenlecleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Der Beschluss ist bis zum 1. September 2023 befristet.

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

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 Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

In den vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Quellen zur Bestimmung der Ober- und Untergrenzen für die Anzahl neu diagnostizierter Patienten mit DLBCL sind auch Patienten mit anderen Formen des diffusen B-Zell-Lymphoms eingeschlossen. Aufgrund dessen, dass in der für die Ermittlung der Untergrenze herangezogenen Publikation nur eine Quelle auf einem deutschen Register basiert, ist zudem die Übertragbarkeit der ermittelten Inzidenzrate auf den deutschen Versorgungskontext unsicher.

Zur Bestimmung des Vorliegens eines Rezidivs oder Refraktärität auf die Erstlinientherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) heran. Die Angaben der Leitlinie beziehen sich jedoch nur auf das Ereignis Rezidiv. Weiterhin lässt sich der Quelle nicht entnehmen, dass sich der Anteilswert auf die Erstlinientherapie bezieht. Zudem geht aus der Leitlinie die Methodik für die Bestimmung des aufgeführten Anteilswertes von 30 % und die zugehörige Beobachtungsdauer nicht hervor.

Bei der Ermittlung des Anteils der für eine autologe SZT ungeeigneten Patienten schließt der pharmazeutische Unternehmer auch sehr alte Patienten (über 80 Jahre) mit ein, die jedoch nicht Teil der Zielpopulation von Tisagenlecleucel sind.

Zur Bestimmung des Vorliegens eines Rezidivs auf eine Zweitlinien-Chemotherapie bei Transplantations-ungeeigneten Patienten bezieht sich der ermittelte Anteilswert aus der verwendeten Publikation von El Gnaoui et al. nicht ausschließlich auf die Zweitlinientherapie. Zudem ist unsicher, inwieweit die Patientenpopulation dieser Studie dem deutschen Versorgungskontext entspricht, da ausschließlich Patienten mit einem CD20-positivem DLBCL eingeschlossen wurden und 35 % der Patienten mit biologischen bzw. experimentellen Therapien vorbehandelt waren. Darüber hinaus ist die Patientenzahl mit nur  $n = 33$  gering und die mediane Beobachtungsdauer mit 28 Monaten begrenzt. Durch die kurze Beobachtungszeit ist tendenziell von einer Unterschätzung des Anteilswertes auszugehen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass bei einer längeren Beobachtung weitere Patienten ein Rezidiv entwickeln.

In einem weiteren Rechenschritt verwendet der pharmazeutische Unternehmer die Studie CORAL um den Anteilswert der Patienten mit einer Refraktärität auf die Zweitlinientherapie zu bestimmen. Hierfür zieht er den Umkehrwert der Patienten heran, die auf die Zweitlinientherapie eine Remission erreichten. Dabei berücksichtigt der Unternehmer sowohl Patienten mit einer CR als auch einer PR. Diese Vorgehensweise ist nicht adäquat, da

Sterbefälle nicht einbezogen werden. Der so ermittelte Anteilswert von 37 % bezieht er auf Patienten, die für eine autologe SZT geeignet sind und Patienten, die für die autologe SZT nicht infrage kommen. Die Annahme, dass der Anteilswert auf beide Patientenpopulationen übertragbar ist, ist mit Unsicherheiten behaftet. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt weiterhin keine Patienten, die ein Rezidiv oder eine Refraktärität auf eine spätere Therapielinie zeigen, was tendenziell zu einer Unterschätzung führt.

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten, die trotz Remission in der Zweitlinientherapie keine autologe SZT erhalten und der Patienten, die nach der autologen SZT ein Rezidiv erleiden, trifft der pharmazeutische Unternehmer verschiedene Annahmen bezüglich der Anteilswerte der Patienten, welche nicht nachvollziehbar sind und für die keine Begründung vorliegt

Zusammenfassend liegen allen Berechnungsschritten aufgrund der getroffenen Annahmen und verwendeten Quellen relevante Unsicherheiten zugrunde. Insgesamt ist von einer Unterschätzung auszugehen, welche insbesondere daraus resultiert, dass der pharmazeutische Unternehmer nur Patienten berücksichtigt, welche im Anschluss an die Zweitlinientherapie eine Refraktärität bzw. ein Rezidiv zeigen.

### **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: 14. August 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/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 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 Tisagenlecleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Der Beschluss vom 17. September 2020 über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien regelt das Nähere.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2020). Tisagenlecleucel ist zwar in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechende qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. 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.

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

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um autologe T-Zellen, die ex vivo mit einem lentiviralen 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. Ein oder mehrere Infusionsbeutel enthalten insgesamt  $1,2 \times 10^6$  bis  $6 \times 10^8$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen.

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

Im Folgenden wird der Verbrauch an Infusionsbeuteln entsprechend den Angaben der Fachinformation dargestellt. Diese werden dem Patienten in Abhängigkeit der Zellzahl pro Infusionsbeutel im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Die Jahrestherapiekosten von Tisagenlecleucel sind unabhängig von der konkreten Anzahl der verbrauchten Infusionsbeutel.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel					
	0,6 bis $6 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	0,6 bis $6 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	1 oder mehrere Infusionsbeutel	1	1 oder mehrere Infusionsbeutel

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Abgabepreis des pU)	Mehrwert- steuer	Kosten
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisagenlecleucel				
	1 oder mehrere Infusions-beutel (0,6 bis 6 x 10 <sup>8</sup> CAR-positive lebensfähige T- Zellen)	275.000 €	0 €	275.000 €

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2020

### 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 bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um ein autologes Zellprodukt, welches aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine Leukapherese notwendig. Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 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 Tisagenlecleucel die Gabe einer lymphozytendepletierenden Chemotherapie empfohlen, sofern die Anzahl der weißen Blutzellen eine Woche vor der Infusion nicht unter  $\leq 1.000$  Zellen/ $\mu$ l liegt. Hierfür soll bevorzugt ein Schema aus Fludarabin (täglich 25 mg/m<sup>2</sup> intravenös über 3 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 250 mg/m<sup>2</sup> intravenös über 3 Tage) verwendet 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 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>2</sup>.

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2020

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte <sup>3,4</sup>	Kosten pro Leistung	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel					
Lymphozytendepletion					
Fludarabin (25 mg/m <sup>2</sup> , i.v.)	115,28 € 1 x 50 mg	108,42 € (1,77 €, 5,09 €)	108,42 €	3	325,26 €
Cyclophosphamid (250 mg/m <sup>2</sup> , i.v.)	22,28 € 1 x 500 mg	19,01 € (1,77 €, 1,50 €)	19,01 €	3	57,03 €

### 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: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) 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 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 16. März 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Juli 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2020.

<sup>3</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>4</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

Die mündliche Anhörung fand am 10. August 2020 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 8. September 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. September 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. August 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. August 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. August 2020 1. September 2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. September 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken