

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):

Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen (rezidiertes oder refraktäres Mantelzelllymphom)

Vom 7. Oktober 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	5
4.	Verfahrensablauf.....	5

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 3b Satz 9 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb angemessener Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

1. bei Arzneimitteln, deren Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für die nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde, sowie
2. bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Nr. 141/2000 zugelassen sind.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Beschluss leitet der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs.3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen (Tecartus®) ein.

Das Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen gliedert sich nach 5. Kapitel § 51 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in

1. die Beurteilung der Erforderlichkeit nach § 54,
2. den verfahrenseinleitenden Beschluss des Plenums nach § 55 und von Auswertungen nach § 56,
3. die Vorbereitung eines Konzepts für die Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen unter Beteiligung sachverständiger Stellen nach § 57 sowie
4. den Beschluss des Plenums über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 58 vom pharmazeutischen Unternehmer.

Die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen setzt nach 5. Kapitel § 54 der VerfO voraus, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung eines Arzneimittels als erforderlich angesehen wird. Die Beurteilung der Erforderlichkeit erfolgt auf der Grundlage von Unterlagen zu diesem Arzneimittel, insbesondere aus einem Nutzenbewertungsverfahren des G-BA nach § 35a SGB V, dem Zulassungsverfahren bei der

Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), einer Beratungsanforderung nach § 7 sowie weiteren Unterlagen zu klinischen Studien.

Der Wirkstoff Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen (Tecartus®) hat am 14. Dezember 2020 eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen (Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nummer 726/2004) für die Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms (MCL) von der europäischen Kommission (EC) erhalten. Zudem wurde der Wirkstoff Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen (Tecartus®) als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen. Das zugelassene Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation lautet: „Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen“. Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 15. Februar 2021.

Die Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung erfolgte auf Grundlage der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen sowie der für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vorgelegten Daten.

Die Zulassung von Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen basiert auf Daten der pivotalen offenen, einarmige Phase-II-Studie ZUMA-2 zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von autologen Anti-CD19-transduzierten CD3-positiven Zellen (KTE-X19) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, welche bis zu fünf vorherige Therapien erhalten haben, darunter eine Anthrazyklin oder Bendamustinhaltige Chemotherapie, einen anti-CD20 gerichteten monoklonalen Antikörper und einen BTK-Inhibitor (Acalabrutinib oder Ibrutinib). Unterstützend wurde im Rahmen der Zulassung eine Metaanalyse von 6 klinischen Studien als historische Kontrolle vorgelegt. Entsprechend den Ausführungen im EPAR¹ wurde der vorgelegte historische Vergleich aufgrund der Heterogenität der herangezogenen Studien und der fraglichen Repräsentativität für die Studienpopulation der Studie ZUMA-2 als sehr unsicher bewertet.

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich mittels Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) basierend auf einer Metaanalyse aus acht externen Kontrollstudien vorgelegt. Auf Basis der vorgelegten Analysen war ein valider, kausaler Effekt nicht abschätzbar. Unter anderem fehlten detaillierte Angaben zu den herangezogenen Studien und es konnte innerhalb des MAIC keine adäquate Adjustierung unter Berücksichtigung aller relevanten Effektmodifikatoren und prognostischen Faktoren durchgeführt werden. Zudem ist davon

¹ Tecartus: EPAR – public assessment report (25.01.2021 / EMA/588798/2020)

auszugehen, dass in der Studie ZUMA-2 eine fittere Population abgebildet ist als in den externen Kontrollstudien.

Des Weiteren legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens einen indirekten Vergleich zur Studie SCHOLAR-2 vor. Bei der Studie SCHOLAR-2 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, für welche individuelle Patientendaten aus Patientenakten in Zentren in Dänemark, Deutschland, Spanien, Italien, Schweden und Großbritannien extrahiert wurden. Zwischen den relevanten Patientenpopulationen der SCHOLAR-2 und ZUMA-2 Studie lagen Unterschiede hinsichtlich der Baselinecharakteristika vor, insbesondere hinsichtlich der Anzahl der Vortherapien, des Geschlechts, des Krankheitsstadiums, des ECOG-Status, einer extranodalen Erkrankung, Knochenmarksbeteiligung und dem Vorhandensein von B-Symptomen. Zudem fehlten Angaben zu den relevanten prognostischen Faktoren Ki-67, MIPI und Morphologie. Insgesamt lagen dem indirekten Vergleich zwischen den Studien ZUMA-2 und SCHOLAR-2 erhebliche Unsicherheiten zugrunde, die insbesondere aus der Frage einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der geringen Stichprobengröße der Studie SCHOLAR-2 resultieren. Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten lag der vergleichende Effektschätzer zudem nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können. Der indirekte Vergleich war somit nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können.

Im Rahmen der Verpflichtungen zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung soll der pharmazeutische Unternehmer die 24-Monatsdaten der ZUMA-2 Studie bis 31. März 2022 sowie eine prospektive Registerstudie zur Charakterisierung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen bis 30. Juni 2042 vorlegen. Weiterhin sollen Daten aus dem gleichen Register zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit und insbesondere zum Nutzen-Risiko-Verhältnis bei weiblichen, älteren und schwer erkrankten Patientinnen und Patienten bis zum 30. September 2025 vorgelegt werden. Da sich die genannten Forderungen ausschließlich konkret auf das Produkt Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen beziehen, ist davon auszugehen, dass im Rahmen der Verpflichtungen zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung voraussichtlich keine vergleichenden Daten erhoben werden.

Auf Basis der zulassungsbegründenden Daten, den Verpflichtungen zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung und der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sind demnach keine vergleichenden Daten einer Behandlung mit Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation für patientenrelevante Endpunkte verfügbar bzw. zu erwarten. Zudem stellt die Behandlung mit Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen einen neuartigen Therapieansatz dar, dessen langfristige Effekte auf Basis der vorhandenen Daten nicht beurteilt werden können, unter anderem hinsichtlich einer potentiellen Heilung der Patientinnen und Patienten vor dem Hintergrund der hoch malignen und weit fortgeschrittenen Erkrankung der vorliegenden Patientenpopulation.

Da im vorliegenden Anwendungsgebiet Therapiealternativen verfügbar sind, wird es im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für möglich erachtet, Daten aus der Versorgung mit Autologe Anti-CD-19-transduzierte CD3+ Zellen gegenüber Daten aus der Versorgung mit anderen Behandlungsoptionen zu vergleichen, um so eine Verbesserung der Evidenzgrundlage für die Nutzenbewertung zu erreichen.

Der G-BA kann selbst ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung erstellen oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung beauftragen. Die Vorbereitung eines Konzepts soll grundsätzlich einen Zeitraum von 6 Monaten nicht überschreiten. Im vorliegenden Fall wird das IQWiG mit der Erstellung des Konzepts beauftragt. Im Hinblick auf die Komplexität der zu klärenden Fragestellungen und aus Kapazitätsgründen wird die Erstellung des Konzeptes im vorliegenden Fall ausnahmsweise mehr als 6 Monate in Anspruch nehmen. Damit ist keine Beeinträchtigung der Verfahrensbeteiligten verbunden.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V 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 Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. September 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Oktober 2021 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	15. September 2021 22. September 2021	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen
Unterausschuss Arzneimittel	28. September 2021	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Oktober 2021	Beschlussfassung

Berlin, den 7. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken