

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)  
Tabelecleucel (Epstein-Barr-Virus positive  
Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung)

Vom 5. Oktober 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels .....</b>	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tabelecleucel (Ebvallo) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung .....	11
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>12</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>12</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>13</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können .....</b>	<b>14</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>14</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>18</b>

## 1. Rechtsgrundlage

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

Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Abs. 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h.

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

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

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden

Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tabelecleucel am 15. April 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 13. April 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Tabelecleucel zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab 2 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer Epstein-Barr-Virus positiver Posttransplantations-lymphoproliferativer Erkrankung (EBV+ PTLD), die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben, 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.

Bei Tabelecleucel handelt es sich um eine somatische Zelltherapie im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes.

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 17. Juli 2023 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 G28-08) 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Tabelecleucel nicht abgestellt.

---

1 Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tabelecleucel (Ebvallo) gemäß Fachinformation

Ebvallo wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab 2 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer Epstein-Barr-Virus positiver Posttransplantations-lymphoproliferativer Erkrankung (EBV+ PTLD), die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben. Bei Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Oktober 2023):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Epstein-Barr-Virus-positiven Posttransplantationslymphomen (EBV+ PTLD), die mindestens eine vorherige antineoplastische Therapie erhalten haben. Bei Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tabelecleucel wie folgt bewertet:

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

#### Begründung:

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tabelecleucel im Anwendungsgebiet rezidivierende refraktäre oder Epstein-Barr-Virus positive Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (EBV+ PTLD) nach mindestens einer Vorbehandlung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer insbesondere Daten der einarmigen, offenen pivotalen Phase III Studie ALLELE sowie der offenen, einarmigen Expanded-Access-Studie EBV-CTL-201 vorgelegt. Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator vorgelegt, welchem Daten des Chart-Reviews ATA129-RS002 und der pivotalen Studie ALLELE zugrunde liegen.

#### *Studie ALLELE*

Bei der Studie ALLELE handelt es sich um eine seit Dezember 2017 laufende multizentrische, offene, einarmige Phase III Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tabelecleucel bei Kindern ab 2 Jahren und Erwachsenen mit EBV+ PTLD nach mindestens einer vorherigen Behandlung. Die Studie wird in 24 Studienzentren in Australien, Frankreich, Großbritannien und den USA durchgeführt.

Es wurden bisher 43 Patientinnen und Patienten mit EBV+ PTLD eingeschlossen. Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 16 Jahren wiesen einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)- Performance Status  $\leq 3$  auf, Kinder unter 16 Jahren einen Lansky-Score  $\geq 20$ . Von diesen insgesamt 43 Patientinnen und Patienten hatten in der Vergangenheit 29 eine

solide Organtransplantation (SOT) erhalten, wovon 13 mit Rituximab und 16 mit Rituximab plus Chemotherapie vorbehandelt sind, und 14 eine Stammzelltransplantation (HCT).

Basierend auf einer teilweisen HLA-Übereinstimmung sowie angemessenen HLA-Restriktion zwischen Spender und Empfänger wurden die Tabelecleucel-Zellprodukte für die jeweilige erkrankte Person aus einer Datenbank an verfügbaren Tabelecleucel-Zellprodukt-Chargen ausgewählt und in einer Dosierung von  $2 \times 10^6$  Zellen/kg pro Applikation in mehreren 35-Tage-Zyklen an den Tagen 1, 8 und 15 in bis zu 2 (SOT-Kohorte) oder 4 (HCT-Kohorte) verschiedenen HLA-Restriktionen verabreicht.

Primärer Endpunkt der Studie ALLELE war die Gesamtansprechrates (ORR) in der SOT- oder HCT-Kohorte. Sekundäre Endpunkte waren u.a. die Dauer des Ansprechens (DOR), das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben (PFS), Raten an Transplantatverlust/Abstoßungsereignissen sowie die Zeit bis zum Ansprechen und Zeit bis zum besten Ansprechen.

Eine Beobachtung auf das Ansprechen nach Behandlungsende oder -abbruch erfolgt alle 3 Monate in den ersten 24 Monaten nach Tag 1 des 1. Zyklus und anschließend alle 6 Monate für 5 Jahre nach Tag 1 des 1. Zyklus zur Bestimmung des Überlebensstatus.

Es liegen zum derzeitigen Zeitpunkt zwei präspezifizierte Interimsanalysen, der Datenschnitt für die Einreichung des Zulassungsantrags und ein von der Zulassungsbehörde EMA geforderter Datenschnitt vor. Für die Nutzenbewertung wurde der aktuellste, von der EMA geforderte, Datenschnitt vom 05.11.2021 berücksichtigt.

#### *Studie EBV-CTL-201*

Bei der Studie EBV-CTL-201 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Expanded-Access-Studie zur Behandlung von Personen mit EBV-assoziiertem Virämie oder Malignomen. Neben weiteren EBV-assoziierten Erkrankungen umfasst diese Studie auch 26 Patientinnen und Patienten mit EBV+ PTLD, wovon 12 eine SOT (davon 5 mit Rituximab und 7 mit Rituximab plus Chemotherapie vorbehandelt) und 14 eine HCT erhalten haben. Diese Studie wurde an 15 Studienzentren in den USA im Zeitraum zwischen Juli 2016 und September 2020 durchgeführt.

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 17 Jahren wiesen einen ECOG-Status  $\leq 4$  auf, Kinder und Jugendliche im Alter bis maximal 16 Jahren einen Lansky Score  $\geq 20$ .

Basierend auf einer teilweisen HLA-Übereinstimmung sowie angemessenen HLA-Restriktion zwischen Spender und Empfänger wurden Tabelecleucel-Zellprodukte für die jeweilige erkrankte Person aus einer Datenbank an verfügbaren Tabelecleucel-Zellprodukt-Chargen ausgewählt und in einer Dosierung von  $2 \times 10^6$  Zellen/kg pro Applikation (+ 0%/- 20% Variabilität, je nach Zellverfügbarkeit) in mehreren 35-Tage-Zyklen an den Tagen 1, 8 und 15 bis zum Eintreten eines maximalen Ansprechens, einer inakzeptablen Toxizität oder eines Versagens von Tabelecleucel bei bis zu 4 verschiedenen HLA-Restriktionen verabreicht.

Primärer Endpunkt der Studie EBV-CTL-201 war die Gesamtansprechrates (ORR), weitere Endpunkte waren u.a. die Dauer des Ansprechens (DOR), das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben (PFS). Eine Follow-up Untersuchung erfolgte 30 Tage nach der letzten Dosis. Zudem erfolgten nach der letzten Dosis vierteljährlich weitere Nachbeobachtungen bis 24 Monate nach Beginn des 1. Behandlungszyklus.

Die Ergebnisse einer post-hoc Auswertung von 05.11.2021 liegen vor und werden für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Zur Auswertungspopulation

In den Studien ALLELE und EBV-CTL-201 wurden Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation (SOT) und Stammzelltransplantation (HCT) eingeschlossen. Die SOT-Kohorte teilt sich in Abhängigkeit der vorangegangenen Therapie weiter in Patientinnen und Patienten nach Rituximab und Chemotherapie (SOT-R-Chemo-Kohorte) und in Patientinnen und Patienten nach Rituximab-Monotherapie (SOT-R-Kohorte) auf. Die vorangegangene Therapie mit Rituximab und Chemotherapie erfolgte gleichzeitig oder sequentiell.

Von dem gemäß Fachinformation zugelassenen Anwendungsgebiet sind nur Patientinnen und Patienten umfasst, welche eine Chemotherapie-Vorbehandlung erhalten haben, es sei denn, sie sind nicht für eine Chemotherapie geeignet. Gemäß Aussagen der klinischen Experten und Expertinnen in der mündlichen Anhörung können aufgrund des heterogenen und vulnerablen Patientenkollektivs zahlreiche Gründe gegen eine Chemotherapie-Behandlung vorliegen.

Die fehlende Eignung für die Chemotherapie-Behandlung in der SOT-R-Kohorte wurde jedoch weder in der Studie ALLELE noch in der Studie EBV-CTL-201 dokumentiert. Es kann daher retrospektiv nicht beurteilt werden, ob für die Patienten eine Chemotherapie medizinisch angezeigt war. Aus diesem Grund wird in der Nutzenbewertung die SOT-R-Kohorte in diesen beiden Studien nicht berücksichtigt.

### *Indirekter Vergleich zwischen ATA129-RS002 und ALLELE*

Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator zwischen Daten des Chart-Reviews ATA-120-RS002 und der pivotalen Studie ALLELE vor.

Bei ATA129-RS002 handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie zur Bestimmung des Gesamtansprechens und des Gesamtüberlebens einer Standard-Folgetherapie nach Rezidiv oder Fortschreiten der Erkrankung infolge einer Behandlung mit Rituximab-Monotherapie oder Rituximab und Chemotherapie (zeitgleich oder sequentiell) bei Personen mit EBV+ PTLD nach allogener HCT oder SOT. Die Datenerhebung erfolgte an 29 Behandlungszentren in Europa und Nordamerika im Zeitraum zwischen Oktober 2018 und Januar 2021.

Für die vergleichenden Analysen mit der pivotalen Studie ALLELE wurden dann alle Personen von ATA129-RS002 berücksichtigt, die im Fall einer SOT auf Rituximab und Chemotherapie (N = 48) und bei HCT auf Rituximab-Monotherapie (N = 36) versagt hatten und die nach Versagen eine weitere systemische Therapie erhalten hatten. Diese insgesamt 84 Patientinnen und Patienten im externen Kontrollarm wurden mit 30 Patientinnen und Patienten (HCT nach Rituximab-Monotherapie N = 14; SOT nach Rituximab und Chemotherapie N = 16) aus der Studie ALLELE (Datenschnitt: 05.11.2021) in einer gepoolten Analyse der HCT- und SOT-Kohorten verglichen.

Aufgrund fehlender Angaben hinsichtlich der Auswahl der Zentren der Studie ATA129-RS002 liegen weder eine Rationale für diese Auswahl noch für die Identifikation der Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe vor. Ein Selektionsbias kann daher nicht ausgeschlossen werden. Es verbleibt zudem unklar, aus welchem Grund nicht auch Patientinnen und Patienten aus anderen Studien, wie beispielsweise der Studie EBV-CTL-201, hätten einbezogen werden können.

Neben dem primär geplanten naiven Vergleich wurden zusätzlich zwei verschiedene Propensity-Score (PS)-basierte Gewichtungstrategien (IPTW und SMWR) angewendet, um die Balance potentieller Confounder zwischen den Behandlungsarmen zu verbessern.

Um eine notwendige Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen zu erreichen, ist, insbesondere vor dem Hintergrund der sehr heterogenen Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet, die Berücksichtigung aller relevanten Confounder als Adjustierungsvariablen eine wesentliche Voraussetzung für die Durchführung eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator.

Nach Angabe im Studienbericht wurde eine Literaturrecherche zur Identifikation prognostischer Faktoren mit Einfluss auf das Gesamtüberleben durchgeführt. Weitere Details werden nicht berichtet. Es bleibt unklar, ob die Literaturrecherche einem systematischen und für diesen Zweck methodisch adäquaten Ansatz unterliegt. Zusätzlich ist anzumerken, dass die identifizierten Confounder von den tatsächlich berücksichtigten Confoundern abweichen. Weiterhin fehlen bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten der Studie ATA129-RS002 Werte bei einigen Confoundern oder es liegen keine Daten zu Baseline vor.

#### Bewertung:

Insgesamt bestehen aufgrund des nicht ausreichend beschriebenen Vorgehens bei der Confounder-Identifikation und -Selektion sowie fehlender Werte erhebliche Unsicherheiten. Auf Basis der vorliegenden Informationen kann somit nicht von einer Strukturgleichheit ausgegangen werden.

Abhängig vom Modell und dem Auswertungszeitpunkt, liegt das Hazard Ratio bei ca. 0,40 mit einem relativ breiten Konfidenzintervall. Da es sich bei der Studie ALLELE zudem um eine laufende Studie mit vielen vorzeitigen Zensierungen handelt, bestehen weitere Unsicherheiten.

In Anbetracht der Limitationen weisen die Ergebnisse des vorgelegten indirekten Vergleichs weder bei der naiven noch bei den PS-basierten Analysen auf Effekte in einer Größenordnung hin, in der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die Effekte nicht ausschließlich aus systematischer Verzerrung resultieren.

Angesichts der vorgenannten Gründe wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen den Studien ALLELE und ATA129-RS002 insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können. Der vorgelegte indirekte Vergleich ohne Brückenkomparator wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

#### Zu den Ergebnissen der Studie ALLELE:

##### Mortalität

Das Gesamtüberleben war in beiden Studien definiert als Zeitraum vom Therapiebeginn bis zum Tod jeglicher Ursache.

In der Studie ALLELE sind in der SOT-R-Kohorte 7 (44%) und in der HCT-Kohorte 4 (29%) Patientinnen und Patienten verstorben. In der SOT-Kohorte wurde ein relevanter Anteil der Population bereits vor Monat 6 zensiert. In der HCT-Kohorte ereignete sich gut die Hälfte der Zensierungen bereits zwischen Monat 12 und Monat 18. Der mediane Kaplan-Meier-Schätzer zu Monat 12 betrug 64,3% in der SOT-R-Chemo-Kohorte und 70,1% in der HCT-Kohorte.

In der Studie EBV-CTL-201 sind in der SOT-R-Kohorte 1 (17%) und in der HCT-Kohorte 5 (36%) Patientinnen und Patienten verstorben. In der SOT-Kohorte wurde von den 6 Personen 1 Person vorzeitig aufgrund eines Rückzugs der Einverständniserklärung zensiert. Basierend auf den Kaplan-Meier-Kurven erfolgte ein relevanter Teil der Zensierungen in der HCT-Kohorte vorzeitig, vor Erreichen des Monats 24, und teilweise vor Monat 6. Mangels

Zensierungsgründen ist unklar, weshalb diese Personen vorzeitig zensiert wurden. Der mediane Kaplan-Meier-Schätzer in der HCT-Kohorte zu Monat 12 betrug 61,5% und in der SOT-R-Chemo-Kohorte zu Monat 12 und Monat 24 jeweils 83,3%. Aufgrund der zum Teil kurzen medianen Nachbeobachtungsdauer und fehlender Angaben zu Zensierungsgründen sind die Daten zum Gesamtüberleben mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet.

Das mediane Überleben wurde in beiden Studien nicht erreicht.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

## Morbidität

### *Gesamtansprechen*

In der Studie ALLELE wird das Ansprechen gemäß der Lugano-Klassifikation mit LYRIC-Erweiterung (*Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria*) beurteilt. Dabei werden die lokal durchgeführten bildgebenden Untersuchungen (PET-/CT und MRI) an den zentralen „radiology vendor“ geschickt und verblindet hinsichtlich des Ansprechens bewertet, während die Bewertungen des Prüfarztes als Grundlage für klinische Entscheidungen herangezogen werden. Eine zusätzliche unabhängige radiologische Bewertung sowie eine unabhängige Beurteilung des onkologischen Ansprechens (IORA) war a priori vorgesehen.

In der Studie EBV-CTL-201 wurde das Ansprechen gemäß der Lugano-Klassifikation für EBV-assoziierte Lymphome bewertet und basierte auf der Einstufung durch das Prüfpersonal. Nach Protokollamendment im Mai 2018 erfolgte eine Aktualisierung der Lugano-Kriterien um die LYRIC-Modifikation. In dieser Studie erfolgte post-hoc eine zusätzliche Bewertung durch ein IORA auf Grundlage der in der Studiendatenbank verfügbaren klinischen Daten und zentralen radiologischen Untersuchungen.

In beiden Studien wurde das Gesamtansprechen wie folgt operationalisiert:

- „Gesamtansprechen“ ist definiert als der Anteil der Testpersonen mit kompletter Remission (CR) oder partieller Remission (PR) nach Verabreichung von Tabelecleucel in bis zu 2 (Studie ALLELE) bzw. 4 (Studie CTL-201) verschiedenen HLA Restriktionen. Personen ohne Response oder valide Krankheitsbewertung werden in Studie EBV-CTL-201 als non-Responder gewertet.

In der Studie ALLELE erreichten in der SOT-Kohorte 9 (56%; zentrale Bewertung) bzw. 7 (44%; Bewertung durch das Prüfpersonal) Patientinnen und Patienten eine CR oder PR. In der HCT-Kohorte erreichten 7 (50%) Patientinnen und Patienten sowohl nach zentraler Bewertung als auch nach Bewertung durch das Prüfpersonal eine CR oder PR.

In der Studie EBV-CTL-201 erreichten sowohl nach zentraler Bewertung als auch nach Bewertung durch das Prüfpersonal 5 (83%; SOT-R-Kohorte) bzw. 7 (50%; HCT-Kohorte) Patientinnen und Patienten eine CR oder PR.

Die Erhebung des Gesamtansprechens erfolgt in beiden Studien jedoch nicht symptombezogen, sondern maßgeblich auf Basis bildgebender Verfahren im Rahmen der Lugano-Klassifikation und in der Studie ALLELE regelhaft mit der LYRIC-Erweiterung. Aus diesem Grund wird dieser Endpunkt als nicht patientenrelevant eingestuft.

Die Gesamtansprechrates wird als primärer Endpunkt der Studie ergänzend dargestellt.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.



### *Transplantatverlust/Abstoßungsreaktion*

In der Studie ALLELE wurde die Rate des Transplantatverlusts sowie die Rate der Patientinnen und Patienten mit Organabstoßung in der SOT-Kohorte ausgewertet, wobei Verlust dabei definiert ist als Entfernung des Allo-Transplantats, Wiederaufnahme der Nierenersatztherapie (Niere), Einsatz eines ventrikulären Unterstützungssystems (Herz), dem Bedarf einer mechanischen Beatmung oder extrakorporaler Membranoxygenerierung (Lunge), Re-Transplantation (jegliches Organ) oder die Aufnahme auf eine Transplantationsliste. Die Abstoßungsepisoden sind nach den entsprechenden Kriterien für das jeweilige Organtransplantat definiert und sowohl die Häufigkeit als auch der Anteil der SOT-Patientinnen und -Patienten mit Abstoßungsstatus (keine Abstoßung, vorhandene Abstoßung inkl. Grad oder Organverlust) wurden nach Organ angegeben.

In der Studie EBV-CTL-201 ist die Rate des Transplantatverlust definiert als der Anteil der Personen der SOT-Kohorte für die während der Studie im eCRF für den Organ-Allotransplantatstatus ein Transplantatverlust angegeben ist. Die Häufigkeit und der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Organabstoßung (vorhandene Abstoßung oder Organverlust) werden nach Organ und schlimmstem Grad für jedes Organ angegeben.

In der vorliegenden Operationalisierung wird dieser Endpunkt als patientenrelevant erachtet.

Für die Studie ALLELE liegen für 11 (69 %) Patientinnen und Patienten Angaben zum Status des Organtransplantats nach Baseline vor. Es ereignete sich eine Abstoßungsreaktion vom Grad 3 bei einem Patienten mit einem Nierentransplantat, die bereits zum Zeitpunkt des Screenings bestand. Zudem ist eine Abstoßungsreaktion vom Grad 1 bei einem Patienten mit einem Herztransplantat beschrieben. Nach Behandlungsbeginn traten keine Transplantatverluste auf.

In der Studie EBV-CTL-201 sind weder Abstoßungsreaktionen noch Transplantatverluste aufgetreten.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand wurde in den beiden Studien ALLELE und EBV-CTL-201 anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D an Tag 1 eines jeden Zyklus, an Tag 15 des 1. Zyklus, zum Sicherheits-Follow up und daraufhin alle 6 Monate im Follow-up erhoben.

Die Rücklaufquote lag in beiden Studien während des Studienverlaufs jedoch unter 70%. Die Daten zum EQ-5D-VAS werden somit nicht als verwertbar eingestuft.

Davon unbenommen lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen, da keine vergleichenden Daten vorliegen.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den beiden Studien ALLELE und EBV-CTL-201 mit dem Lymphom-spezifischen Fragebogen *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma* (FACT-Lym) an Tag 1 eines jeden Zyklus, an Tag 15 des 1. Zyklus, zum Sicherheits-Follow up und daraufhin alle 6 Monate im Follow-up erhoben.

Die Rücklaufquote lag in beiden Studien während des Studienverlaufs jedoch unter 70 %. Die Daten zum FACT-Lym werden somit nicht als verwertbar eingestuft.

Davon unbenommen lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen, da keine vergleichenden Daten vorliegen.

### Nebenwirkungen

In beiden Studien wurden die UE vollumfänglich bis 30 Tage nach der letzten Tabelecleucel-Dosis oder bis zur Aufnahme einer nicht im Protokoll vorgesehenen, gegen die EBV+PTLD gerichteten, Folgetherapie erhoben. Anschließend wurden UE erfasst, die vom Prüfpersonal als möglicherweise mit dem Prüfpräparat zusammenhängend eingeschätzt wurden.

Im Dossier für die Nutzenbewertung präsentiert der pharmazeutische Unternehmer keine Auswertungen unter Ausschluss von UE, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. In der Studie ALLELE wurden die Krankheitsprogression und damit assoziierte Komplikationen, wie z. B. „Pneumonie“, ebenfalls als UE klassifiziert. Für die Studie EBV-CTL-201 ist die Erfassung von UE, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, ebenfalls nicht explizit ausgeschlossen. In Anbetracht der Erhebung der UE und der vorliegenden Ergebnisse ist davon auszugehen, dass UE, die auf die Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind, im relevanten Umfang in den Ergebnissen zu den UE enthalten sind.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Sicherheitsanalysen unter Ausschluss des *Preferred Term* „Krankheitsprogression“ vorgelegt. Im Vergleich zur Nutzenbewertung ergeben sich dadurch nur geringfügige Veränderungen bei jeglichen UE, den schweren und schwerwiegenden UE.

Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten trat mindestens ein UE im Verlauf der jeweiligen Studie auf.

Schwere UE traten bei 63% bis 86% und schwerwiegende UE bei 50% bis 83% der Patientinnen und Patienten, abhängig von Studie und Kohorte, auf. Am häufigsten wurden mit jeweils bis zu 50% „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ beobachtet.

Es zeigten sich dahingehend keine relevanten Unterschiede zwischen der SOT-R-Chemo und HCT-Kohorte.

Nur in der Studie ALLELE trat 1 (7%) Abbruch aufgrund von UE auf.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegen Daten der zulassungsbegründenden, einarmigen, Studie ALLELE sowie Daten aus der Expanded-Access Studie EBV-CTL-201 zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

Des Weiteren stellt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator zwischen der Studie ALLELE und der retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie ATA129-RS002 dar.

Insbesondere aufgrund von erheblichen Unsicherheiten hinsichtlich der Identifizierung und Selektion von Confoundern sowie fehlender Werte bei einigen Confoundern kann nicht von einer Strukturgleichheit der Studienpopulationen ausgegangen werden.

Weder der Effektschätzer des naiven noch die der PS-gewichteten indirekten Vergleiche weisen zudem auf Effekte in einer Größenordnung hin, bei der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass der beobachtete Unterschied nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.

Der vorgelegte indirekte Vergleich wird insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können.

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

Der Nutzenbewertung liegen die Daten der einarmigen Phase III Studie ALLELE sowie der einarmige Expanded-Access-Studie EBV-CTL-201 zugrunde, die keine vergleichende Bewertung ermöglichen. Der vorgelegte indirekte Vergleich wird insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können.

Somit ist insgesamt eine vergleichende Bewertung nicht möglich, weshalb die Aussagesicherheit mit einem Anhaltspunkt bewertet wird.

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

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Ebvallo mit dem Wirkstoff Tabelecleucel.

Tabelecleucel wurde als Orphan Drug unter außergewöhnlichen Umständen zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren und Erwachsenen mit Epstein-Barr-Virus-positiven Posttransplantationslymphomen (EBV+ PTLN), die mindestens eine vorherige antineoplastische Therapie erhalten haben, zugelassen. Bei Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet.

Für die Nutzenbewertung liegen Daten der der einarmigen Phase III Studie ALLELE, der einarmige Expanded-Access-Studie EBV-CTL-201 sowie ein indirekter Vergleich ohne Brückenkompator zwischen der Studie ALLELE und der retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie ATA129-RS002 vor.

Zu den Studien ALLELE und EBV-CTL-201 hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vorgelegt. Die erhobenen Daten zu den patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität sind nicht verwertbar. Davon unbenommen lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen, da keine vergleichenden Daten vorliegen.

Für den indirekten Vergleich ohne Brückenkompator bestehen erhebliche Unsicherheiten insbesondere hinsichtlich der Identifizierung und Selektion von Confoundern und somit auch in Bezug auf die Struktureleichheit der Studienpopulationen. Zudem liegen die Effektschätzer des indirekten Vergleichs nicht in einer Größenordnung, bei der mit hinreichender Sicherheit

davon ausgegangen werden kann, dass beobachtete Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen, so dass der vorgelegte indirekte Vergleich für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden kann.

In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

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

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist methodisch weitgehend, rechnerisch jedoch nur teilweise nachvollziehbar.

Vor dem Hintergrund, dass die Anteilswerte teilweise auf Schätzungen basieren, sich die Inzidenzangaben des Posttransplantationslymphoms nach SOT nur auf bestimmte Organe beziehen und Unklarheiten darüber bestehen, aus welchem Grund der pharmazeutische Unternehmer die Anteilswerte der Erwachsenen auf die gesamte Summe der Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen überträgt, sind die ermittelten Patientenzahlen in der Gesamtbetrachtung mit Unsicherheiten behaftet.

## **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 Ebvallo (Wirkstoff: Tabelecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. September 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebvallo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebvallo-epar-product-information_de.pdf)

Für die Anwendung des ATMP Tabelecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden mit Beschluss vom 17. August 2023 „Erstfassung der Anlage III – Tabelecleucel bei EBV-positiven Posttransplantationslymphomen“ Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Anwendung festgelegt. Sobald diese entsprechenden Regelungen gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie in Kraft treten, sind diese außerdem zu beachten.

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Tabelecleucel soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit EBV-positivem Posttransplantationslymphom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die EMA wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2023).

Die Fachinformation gibt keine maximale Anzahl an Zyklen vor. Gemäß dem Behandlungsalgorithmus kann jedoch eine Behandlung mit Tabelecleucel in Abhängigkeit vom Ansprechen über 2-8 Zyklen erfolgen. Die Jahrestherapiekosten werden demnach als Spanne dargestellt.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tabelecleucel	<u>35-Tage-Zyklus</u> 1x an Tag 1, 8, 15	2-8 Zyklen	3	6-24

### Verbrauch:

Gemäß Fachinformation entspricht die Gesamtzahl der Durchstechflaschen in jeder Packung (zwischen 1 und 6 Durchstechflaschen) dem Dosierungsbedarf für jede/n einzelne/n Patientin bzw. Patienten, abhängig vom Körpergewicht der Patientin bzw. des Patienten.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tabelecleucel	$2 \times 10^6/\text{kg}$	$2 \times 10^6/\text{kg}$	1 Packung	6-24	6-24 Packungen

### Kosten:

#### **Kosten des Arzneimittels:**

Der Wirkstoff Tabelecleucel ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechend qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Gemäß Lauer-Taxe unterliegt Tabelecleucel dem vollen Mehrwertsteuersatz von 19%. Der Berechnung wird – abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe – der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. 19 % Mehrwertsteuer zu

Grunde gelegt. Bei Tabelecleucel handelt es sich um ein somatisches Zellprodukt, welches aus allogenen T-Zellen hergestellt wird.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers)	Mehrwert- steuer	Kosten des Arzneimittels
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tabelecleucel	1-6 Durchstech- flaschen	75 000,00 €	14 250,00 €	89 250,00 €

#### 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 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.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie

aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer „bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.

Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die Verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.



## Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

## Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

## Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Kenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGBV nicht Gegenstand der Prüfung.

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

## Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Epstein-Barr-Virus-positiven Posttransplantationslymphomen (EBV+ PTLD), die mindestens eine vorherige antineoplastische Therapie erhalten haben. Bei Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Am 13. April 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tabelecleucel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 17. Juli 2023 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 7. August 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 28. Juli 2023 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 12. September 2023 vorgelegt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Oktober 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juni 2023	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	23. August 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	28. August 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	6. September 2023 20. September 2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Oktober 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 5. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken