

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf (B-Zell-
Lymphom, diffus großzelliges (DLBCL)))

Vom 15. Februar 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel (Kymriah) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
2.4	Therapiekosten	10
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	14
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Tisagenlecleucel (Kymriah) am 31. Juli 2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 17. September 2020 wurde eine Befristung bis zum 1. September 2023 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Kymriah am Tag des Fristablaufs erneut.

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

Tisagenlecleucel zur Behandlung von Erwachsenen 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.

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um eine Gentherapie 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 1. Dezember 2023 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G23-21) 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel (Kymriah) gemäß Fachinformation

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

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

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer stellt für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf zu Tisagenlecleucel Daten der einarmigen Studie JULIET und der Beobachtungsstudie A2205B (LTFU) dar. Zusätzlich wurden mit dem Dossier Daten aus der Registerstudie CCTLO19B2401 und der Studie von Bethge et al. 2022 basierend auf dem deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST) eingereicht.

Studie JULIET

Bei der Zulassungsstudie JULIET handelt es sich um eine einarmige Phase II-Studie, welche in 28 Zentren von 2015 bis 2022 weltweit durchgeführt wurde. Den Befristungsaufgaben entsprechend stellt der pharmazeutische Unternehmer die Auswertungen des finalen Datenschnittes zum 22. Dezember 2022 dar. Insgesamt wurden 9 Datenschnitte innerhalb der Studie durchgeführt.

Es wurden Patientinnen und Patienten mit einem histologisch bestätigten DLBCL nach zwei oder mehr Chemotherapielinien, inklusive Rituximab und Anthrazyklin, eingeschlossen, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet waren oder dieser nicht zustimmten.

Der Einschluss in die Studie erfolgte nach der Screeningphase, innerhalb welcher bereits die Leukapherese durchgeführt wurde. Der Screeningphase folgte zunächst einer mehrwöchigen Prä-Infusionsphase, innerhalb welcher die Patienten eine überbrückende Chemotherapie

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

erhalten konnten und die lymphozytendepletierenden Chemotherapie eingeleitet wurde, welche spätestens 2 bis 14 Tage vor der Infusion von Tisagenlecleucel abgeschlossen sein sollte. Nach der Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion schloss sich eine primäre Nachbeobachtung bis Monat 60, Krankheitsprogression oder Abbruch aus einem anderen Grund an. Personen, die vor Monat 60 die primäre Nachbeobachtung oder die Behandlung abbrechen, wurden in einer sekundären Nachbeobachtungsphase bis zu 5 Jahre nach Tisagenlecleucel-Infusion weiterverfolgt. Für Personen, welche vorzeitig die primäre und sekundäre Nachbeobachtung beendeten, schloss sich eine Überlebensnachbeobachtung an, welche alle 3 Monate bis zum geplanten Studienende oder dem Einschluss in eine Studie zur Langzeitnachbeobachtung den Überlebensstatus erfragte.

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

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

Von den 167 eingeschlossenen Patientinnen und 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.

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

Die primäre Nachbeobachtung haben 24 Patientinnen und Patienten mit erhaltener Infusion (20,9%) abgeschlossen. In die sekundäre Nachbeobachtungsphase sind 57 Patientinnen und Patienten eingetreten (49,6%), von denen 5 Patientinnen und Patienten diese Phase abgeschlossen haben. In die Überlebensnachbeobachtung sind 16 Patientinnen und Patienten (13,9%) eingetreten.

Langzeitnachbeobachtung (LTFU)

In die laufende Studie zur Langzeitnachbeobachtung LTFU sollen alle Personen automatisch übergehen, wenn sie vorzeitig aus der Studie JULIET ausscheiden oder diese regulär beenden mit dem Ziel potentielle Langzeitschäden zu untersuchen. Diese Erhebung erfolgt innerhalb der LTFU bis zu 15 Jahre nach Tisagenlecleucel-Infusion. Es gab keine spezifischen Ausschlusskriterien für die Studie.

Für die LTFU-Studie liegen bisher 4 Datenschnitte vor. Der für die Nutzenbewertung relevante Datenschnitt ist ein Datenschnitt eines Annual Safety Report vom 03. Mai 2022.

Der Zeitpunkt des Übergangs der ersten Patientin bzw. Patienten aus der Studie JULIET ist unklar. Zum Studienende der Studie JULIET sind 26 Patientinnen und Patienten mit erhaltener

Infusion in die Langzeitnachbeobachtung eingegangen (22,6%). Basierend auf den Studienunterlagen liegen zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 3. Mai 2022 Ergebnisse für 20 Patientinnen und Patienten vor. Zum Zeitpunkt des Überganges waren 85 % der Personen in Remission.

Zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 17. September 2020 wurde die Befristung des Beschlusses damit begründet, dass weitergehende Evidenz zu langfristigen Effekten von Tisagenlecleucel für patientenrelevante Endpunkte, welche die Fragestellung einer potentiellen Heilung der Patientinnen und Patienten möglicherweise beantworten könnten, in die Nutzenbewertung einbezogen werden könnte. Hierfür sollte der pharmazeutische Unternehmer für die erneute Nutzenbewertung die finalen Ergebnisse der Studie JULIET nach 5 Jahren einreichen sowie die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs prüfen und darlegen unter Berücksichtigung einer sich gegebenenfalls zwischenzeitlich weiterentwickelten Daten- und Informationslage.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier den finalen Datenschnitt der Studie JULIET als auch den Datenschnitt der Langzeitnachbeobachtungsstudie A2205B vor.

Hinsichtlich möglicher indirekter Vergleiche legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier und im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens dar, dass aufgrund einer unvollständigen Datenlage die geplanten Chart Reviews nicht durchgeführt werden konnten und indirekte Vergleiche nicht durchführbar waren.

Die Befristungsaufgaben werden als umgesetzt angesehen.

Zu den Ergebnissen der Studie JULIET:

Mortalität

Zum finalen Datenschnitt der Studie JULIET vom 22. Dezember 2022 waren 107 Personen verstorben. Die mediane Überlebensdauer der ITT-Population liegt in der Studie JULIET in Zusammenschau mit der LTFU bei 8,2 Monate. Der Kaplan-Meier-Schätzer liegt zu Monat 12 bei 41,0 und 5 Jahre nach Studieneinschluss bei 25,5. Durch den hohen Anteil an fehlenden Nachbeobachtungen von einem erheblichen Anteil der Studienteilnehmenden sind die Daten zum Gesamtüberleben nur bis Monat 60 als valide einzustufen.

Eine Interpretation und vergleichende Bewertung der geschätzten Überlebenszeit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich.

Morbidität

Gesamtansprechrates (ORR)

Die Gesamtansprechrates stellte in der Studie JULIET den primären Endpunkt und war definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten mit CR oder PR von dem Zeitpunkt der Infusion bis zum Progress oder Beginn einer neuen Antitumorthherapie (einschließlich Stammzelltransplantation), je nachdem, was zuerst eintraf.

Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Independent Review Committee operationalisiert gemäß Protokollversionen 1–3 auf Basis der Cheson-Kriterien, 2007 und ab Protokollversion 4 gemäß IWG-Kriterien (Lugano Classification, 2014).

Die Auswertungen werden ergänzend dargestellt.

Insgesamt erreichten zum finalen Datenschnitt der Studie JULIET 26,9 % (Bewertung durch IRC) bzw. 23,4 % (Bewertung durch ärztliches Prüfpersonal) der Studienteilnehmenden der ITT-Population ein komplettes Ansprechen.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

In der ITT-Population war das PFS definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zu Progression/Rezidiv oder bis zum Tod des Patienten/der Patientin, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da keine Kontrollgruppe vorliegt und sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten lässt. Der Endpunkt PFS wird ergänzend dargestellt.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

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

Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien und stellt somit ein heterogenes Patientenkollektiv dar.

Insbesondere vor dem Hintergrund, dass Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet waren, von der Studie ausgeschlossen wurden, bleibt unklar für wie viele der hier betrachteten Personen noch von einem kurativ intendierten Therapieansatz ausgegangen werden kann.

Das EFS war in der Studie JULIET definiert als die Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion (für die ITT-Population Zeit vom Einschluss in die Studie) bis zu Progression/Rezidiv, bis zum Beginn einer neuen Lymphom-Therapie (außer Stammzelltransplantation) oder bis zum Tod des Patienten / der Patientin, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache.

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

Lebensqualität

FACT-Lym, SF-36

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

Die Rücklaufquoten liegen zu allen Post-Baselinewerten bei < 70 % bezogen auf die Population mit Infusion (entspricht nicht der ITT). Die Daten werden als nicht verwertbar angesehen.

Nebenwirkungen

In der Studienphase zwischen Therapiebeginn (Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion) und Studienmonat 12 wurden unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende UE (SUE) vollständig erhoben, sofern sich die Patientinnen und Patienten weiterhin in der primären Nachbeobachtungsphase befinden.

In den Studienphasen vor Beginn der Therapie, in der primären Nachbeobachtung und während der sekundären Nachbeobachtungsphase erfolgt eine selektive Erhebung von UE und SUE. Auch in der LTFU-Studie erfolgt keine vollständige Erfassung der UE.

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 51 % von einem solchen Ereignis betroffen.

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

Das häufigste SUE und eines der häufigsten UE mit Schweregrad 3 oder 4 ist das Zytokin-Freisetzungssyndrom. Es trat bei 57,4 % der mit Tisagenlecleucel behandelten Patientinnen und Patienten auf.

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

Gesamtbewertung / Fazit

Aus der einarmigen pivotalen Zulassungsstudie JULIET liegen die finalen Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen sowie Daten aus der Langzeitnachbeobachtung vor. Darüber hinaus liegen keine weiteren Daten und auch kein indirekter Vergleich vor.

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

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

Aussagekraft der Nachweise

Für die Nutzenbewertung liegen die Daten der einarmigen pivotalen Studie JULIET und der Langzeitnachbeobachtung vor.

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

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

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

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat den Befristungsaufgaben folgend den finalen Datenschnitt der einarmigen Studien JULIET vorgelegt.

Für die Nutzenbewertung werden die einarmigen Daten der Studie JULIET sowie die Langzeitnachbeobachtung berücksichtigt.

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

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

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme wird eine Neuberechnung der Patientenzahlspanne vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt, die auf aktualisierten Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (2018) zum DLBCL beruht. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte weitere Spanne stellt eine bessere Annäherung an die tatsächliche Zielpopulation dar: 1 046 bis 1 903 Patientinnen und Patienten.

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet zu ermöglichen, werden die Patientenzahlen von Loncastuximab tesirin (Beschluss von 2. November 2023) ebenfalls herangezogen. Diesbezüglich wurde im Beschluss über die Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin (Beschluss von 2. November 2023) für entsprechend unterteilte Patientengruppen eine Patientenzahl von ca. 680 – 1 200 (Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen) und ca. 680 – 700 (Patientinnen und

Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen) bei einer Gesamtzahl von ca. 1360 – 1900 Patientinnen und Patienten angegeben.

Es ergeben sich mit Berücksichtigung der neuen Untergrenze für entsprechend unterteilte Patientengruppen eine Patientenzahl von ca. 525 – 1 200 (Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen) und ca. 525 – 700 (Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen).

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel wird sich auf die relevante Patientenpopulation bezogen, welche für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt, da es sich bei Tisagenlecleucel selbst um eine CAR-T-Zelltherapie handelt.

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: 16. November 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/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.

Tisagenlecleucel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Infusion von Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet finden die Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien Anwendung (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie, Anlage 1).

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2024).

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

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

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

Tisagenlecleucel ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechend qualifizierte stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben und angewendet. Tisagenlecleucel unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Den Berechnungen wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zu Grunde gelegt.

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

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).²

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

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel					
	0,6 - 6 × 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht)	0,6 - 6 × 10 ⁸ CAR-positive T-Zellen	1 Infusionsbeutel	1	1 Infusionsbeutel

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	239 000,00 €	0 ³	239 000,00 €	

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024

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

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

ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

Prophylaktische Prämedikation

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

Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion

Für Tisagenlecleucel erfolgt - sofern die Anzahl der weißen Blutzellen eine Woche vor der Infusion nicht unter ≤ 1.000 Zellen/ μ l liegt - ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Fludarabin ($25 \text{ mg/m}^2 = 47,75 \text{ mg}$) und Cyclophosphamid ($250 \text{ mg/m}^2 = 477,5 \text{ mg}$) täglich über 3 Tage beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis, wobei die Infusion von Tisagenlecleucel 2 bis 14 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

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

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Tisagenlecleucel eingeleitet wird. Die entsprechenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden im Beschluss dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Tisagenlecleucel							
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Fludarabin $25 \text{ mg/m}^2 = 47,75 \text{ mg}$	1 KII zu 50 mg	118,54 €	2,00 €	5,09 €	111,45 €	3,0	334,35 €
Cyclophosphamid $250 \text{ mg/m}^2 = 477,50 \text{ mg}$	10 PIJ zu 200 mg	62,80 €	2,00 €	2,85 €	57,95 €	3,0	57,95 €
<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>							
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Hepatitis-C HCV-Antikörper - Status (GOP: 32618)	-	-	-	-	9,80 €	1,0	9,80 €
HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,45 €	1,0	4,45 €
Abkürzungen: KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung							

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

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

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

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

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

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

Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

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

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

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

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

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

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

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

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des

Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Tisagenlecleucel (Kymriah); Kymriah $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 Zellen Infusionsdispersion; Stand: April 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2024 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Februar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 15. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken