

# 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)  
Brexucabtagen-Autoleucel (neues Anwendungsgebiet:  
rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute  
lymphatische Leukämie, ab 26 Jahren)

Vom 16. März 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 Brexucabtagen-Autoleucel (Tecartus) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....	4
2.1.3	Befristung und Geltungsdauer des Beschlusses..... <b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>	
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	10
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>11</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>12</b>
<b>2.5</b>	<b>Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können</b> .....	<b>15</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>16</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>16</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**

Der Wirkstoff Brexucabtagen-Autoleucel (Tecartus) wurde am 15. März 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 2. September 2022 hat Brexucabtagen-Autoleucel die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Tecartus zur Behandlung von Erwachsenen ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. September 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zu Brexucabtagen-Autoleucel mit dem neuen Anwendungsgebiet rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer ALL eingereicht.

Bei Brexucabtagen-Autoleucel handelt es sich um eine Gentherapie im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes.

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 2. Januar 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 G22-34) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf

die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Brexucabtagen-Autoleucler nicht abgestellt.

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Brexucabtagen-Autoleucler (Tecartus) gemäß Fachinformation**

Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. März 2023):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

#### Erwachsene ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brexucabtagen-Autoleucler wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brexucabtagen-Autoleucler im Anwendungsgebiet rezidivierende oder refraktäre B-Zell-Vorläufer ALL wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Daten der einarmigen, offenen Phase I/II Studie ZUMA-3 vorgelegt. Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator mit Daten der retrospektiven Kohortenstudie SCHOLAR-3 dargestellt.

#### *Studie ZUMA-3*

Bei der Studie ZUMA-3 handelt es sich um eine einarmige Phase I/II Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Brexucabtagen-Autoleucler bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL. Die Studie wird seit 2016 in insgesamt 32 Studienzentren in Nordamerika und Europa durchgeführt und ist aktuell noch laufend.

Es wurden 23 Patientinnen und Patienten in Phase I und 58 Patientinnen und Patienten in Phase II der ZUMA-3-Studie eingeschlossen.

Die Studienbehandlung umfasste sowohl in Phase I als auch in Phase II die Vorbehandlung, welche eine Leukapherese, eine Brückenchemotherapie sowie, falls erforderlich, eine Zytokin-Freisetzungssyndrom-Prophylaxe beinhaltete. Anschließend erhielten die Patientinnen und Patienten eine konditionierende Chemotherapie und die Brexucabtagen-Autoleucler-Infusion.

---

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

Die primäre Nachbeobachtung dauerte 24 Monate und die Langzeitnachbeobachtung bis zu 15 Jahre nach der Infusion. Eine Patientin oder ein Patient galt als eingeschlossen, wenn die Leukapherese durchgeführt wurde.

In die Studie ZUMA-3 wurden Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)- Performance Status von 0 oder 1 eingeschlossen, deren Erkrankung primär refraktär war oder die sich im ersten Rezidiv oder im Rezidiv nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien befanden. Personen mit Philadelphia-Chromosom-positiver Erkrankung konnten bei Unverträglichkeit einer Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie oder Rezidiv bzw. Refraktärität nach einer Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie in die Studie aufgenommen werden.

Für die Nutzenbewertung wurde die entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes relevante Teilpopulation von Patientinnen und Patienten im Alter von über 26 Jahren betrachtet.

Primärer Endpunkt der Studie ZUMA-3 war die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen in der Phase I und die vollständige Gesamtemission (Patientinnen und Patienten mit kompletter Remission (CR) sowie mit komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRI)) in der Phase II. Sekundäre Endpunkte waren u.a. das Gesamtüberleben, die Dauer des Ansprechens, MRD-Negativität, die Gesamtrate der CR und die Rate der allogenen Stammzelltransplantationen.

Es liegen zum derzeitigen Zeitpunkt die primäre Analyse (Datenschnitt vom 9. September 2020) sowie der Datenschnitt zur medianen Follow-up-Zeit von 21 Monaten (Datenschnitt vom 23. Juli 2021) vor. Für die Nutzenbewertung wurde der Datenschnitt mit der längsten Nachbeobachtungsdauer vom 23. Juli 2021 berücksichtigt.

### *Studie SCHOLAR-3*

Für einen indirekten Vergleich zur Wirksamkeit legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie SCHOLAR-3 vor, welche auf historischen Daten aus klinischen Arzneimittelstudien basiert.

Für die Erstellung der externen Vergleichspopulation wurde eine systematische Suche nach klinischen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet in einschlägigen Studienregistern durchgeführt. Es wurden 13 passende Studien identifiziert, die im Zeitraum von 2010 bis 2017 durchgeführt wurden und sowohl Phase-I-, Phase-I/II-, Phase-II- als auch Phase-III-Studien darstellten. Insgesamt waren in die 13 identifizierten Studien 510 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die in der Datenbank „Medidata Enterprise Data Store“ (MEDS) Daten auf Patientenebene vorlagen. Von diesen 510 Patientinnen und Patienten wurde anhand von Ein- und Ausschlusskriterien eine Vergleichspopulation aus 260 Patientinnen und Patienten gebildet.

Für den indirekten Vergleich wurden zwei Patientenpools gebildet, aus denen im weiteren Prozess „synthetische Kontrollarme“ (SCA-1, SCA-2, SCA-3) konstruiert worden sind, wobei zwischen Blinatumomab-naiven oder -vorbehandelten Patientinnen und Patienten unterschieden wurde. Der Datenpool für SCA-1 umfasst Patientinnen und Patienten, die Blinatumomab- und Inotuzumab-Ozogamicin-naiv sind und im Studienverlauf ein Chemotherapie-Regime (N = 110) oder Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin (N = 80) erhalten haben.

Der Datenpool für SCA-2 umfasst zum einen Patientinnen und Patienten, die bei Einschluss in die Studie Blinatumomab- und Inotuzumab-Ozogamicin-naiv waren, bei denen im Behandlungsverlauf eine Blinatumomab- oder Inotuzumab-Ozogamicin-Behandlung fehlgeschlagen ist und die im Folgenden ein Chemotherapie-Regime als Behandlung erhalten haben (N = 50), sowie Patientinnen und Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Einschlusses Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin fehlgeschlagen ist und die im Studienverlauf entweder ein Chemotherapie-Regime, Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin erhalten haben (N = 10).

Aus den ursprünglich 510 identifizierten Patientinnen und Patienten sind 190 in den SCA-1-Studienpool eingegangen und 60 in den SCA-2-Studienpool. Nach Ausschluss der Patientinnen und Patienten unter 26 Jahren sind im SCA-1-Studienpool 138 und im SCA-2-Studienpool 36 Patientinnen und Patienten verblieben. Zudem wurde ein kombinierter synthetischer Kontrollarm geschaffen (N=52). Die konkrete Zusammensetzung des SCA-3 geht aus den eingereichten Unterlagen nicht eindeutig hervor. Es kann vermutet werden, dass dieser sich aus den Patientinnen und Patienten des SCA-1 und des SCA-2 zusammensetzt, welche in Analysen zum Gesamtüberleben bezogen auf die Full Analysis Set (FAS)-Population einbezogen wurden (SCA-1: N= 20, SCA-2: N=32).

#### *Indirekter Vergleich zwischen ZUMA-3 und SCHOLAR-3*

Für den indirekten Vergleich zwischen den Studien ZUMA-3 und SCHOLAR-3 werden vom pharmazeutischen Unternehmer vergleichende Analysen für die Phase II-Population der Studie ZUMA-3 (N=58) mit den synthetischen Kontrollarmen SCA-1 (N=138), SCA-2 (N=36) und SCA-3 (N=52) der Studie SCHOLAR-3 zu den Endpunkten „Gesamtüberleben“, „Vollständige Gesamtremission“, „Komplette Remission“, „Rate der alloSZT“, und „Rezidivfreies Überleben“ präsentiert.

Aufgrund der Heterogenität der vorliegenden Patientenpopulationen wurde zur Adjustierung ein Propensity Score Matching unter Berücksichtigung folgender Kovariaten durchgeführt: Alter zu Baseline, Geschlecht, ECOG-Performance Status, Philadelphia-Chromosom-Status, Prozentualer Anteil der Knochenmarkblasten zu Baseline, Anzahl vorheriger Therapien, Präsenz von extramedullärer Erkrankung zu Baseline, vorherige allogene Stammzelltransplantation und primär refraktärer Status. Es ist unklar, wie diese potentiellen Confounder identifiziert worden sind. Eine systematische Recherche potentieller Confounder wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht vorgelegt. Die Unklarheiten bezüglich des Vorgehens bei der Auswahl potentieller Confounder konnten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht ausgeräumt werden. Zudem wurden nicht alle im Studienprotokoll präspezifizierten potentiellen Confounder berücksichtigt („Zeit seit ALL-Diagnose“, „Therapielinie zu Einschlussdatum“).

Des Weiteren bestehen sowohl hinsichtlich der Rationale für die Einteilung der Patientinnen und Patienten in die synthetischen Kontrollarme SCA-1 und SCA-2 anhand der Vortherapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin, hinsichtlich der konkreten Vorgehensweise bei der Zuteilung sowie bezüglich der konkreten Methode des Matchingverfahrens Unklarheiten, die auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht ausgeräumt werden konnten. Insbesondere ist aus den vorgelegten Unterlagen nicht eindeutig ersichtlich, ob gemäß der im Studienprotokoll präspezifizierten Methodik vorgegangen wurde.

Hinsichtlich der Propensity Scores der Patientinnen und Patienten aus der Studie ZUMA-3 und aus den synthetischen Kontrollarmen fällt auf, dass sich die Verteilungen der Propensity Scores vor dem Matching zwischen den beiden zu vergleichenden Gruppen sehr deutlich

unterscheiden. Dies zeigt eine fehlende Überlappung zwischen den Populationen und deutet darauf hin, dass sich die Wahrscheinlichkeit eine der Interventionen zu erhalten aufgrund der Charakteristika der Patientinnen und Patienten unterscheidet. Es ist insgesamt fraglich, ob eine Positivität der Patientengruppen als Voraussetzung für die Anwendung eines Propensity-Score-Verfahrens gegeben ist.

In diesem Zusammenhang kam es beim Matching der Patientinnen und Patienten aus der Studie ZUMA-3 mit dem SCA-1 der Studie SCHOLAR-3 zu einer relevanten Selektion der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Von den 138 Patientinnen und Patienten des FAS des SCA-1 wurden nur 54 Patientinnen und Patienten für die Analyse berücksichtigt. Eine vollständige Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulation wurde nicht vorgelegt. Es ist daher unklar, inwiefern die in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Interventionsarm hinsichtlich relevanter Patientencharakteristika mit der historischen Kontrollkohorte hinreichend vergleichbar sind. Weiterhin ist unklar, ob der in die Analyse eingeschlossene Teil der Studienpopulation die Population im Anwendungsgebiet hinreichend repräsentiert.

In der Gesamtschau weist der vorgelegte indirekte Vergleich erhebliche Unsicherheiten auf. Diese begründen sich durch die nicht nachvollziehbare Vorgehensweise bei der Identifikation potentieller Confounder, die Unklarheiten hinsichtlich der Positivität der für den indirekten Vergleich herangezogenen Patientenpopulationen sowie der Aufteilung der historischen Kontrollkohorte in die synthetischen Kontrollarme, die Unsicherheiten hinsichtlich der Einhaltung der präspezifizierten Methodik für das Propensity-Score-Verfahren, sowie die unklare Repräsentativität der in der Analyse berücksichtigten Patientenpopulation für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten. Hinzu kommt, dass durch die stark selektierte Patientenpopulation des indirekten Vergleiches und die unklare Repräsentativität für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet die resultierenden Effektschätzer nicht sinnvoll interpretierbar sind. Der vorgelegte indirekte Vergleich der Studie ZUMA-3 gegenüber der Studie SCHOLAR-3 ist daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben war in der Studie ZUMA-3 definiert als Zeit vom Studieneinschluss bis zum Tod jeglicher Ursache. Zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnitts (mediane Beobachtungsdauer: 25,1 Monate) waren in Bezug auf das FAS 50,6 % der Patientinnen und Patienten des verstorben. Der Kaplan-Meier-Schätzer zu Monat 24 betrug 48,2 % und das mediane Gesamtüberleben betrug 23,1 Monate.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben nicht möglich.

## Morbidität

### *Vollständige Gesamtremission*

Der Endpunkt „vollständige Gesamtremission“ (OCR) war primärer Endpunkt der Studie ZUMA-3 und umfasste Patientinnen und Patienten, die eine CR, eine CRi oder eine allogene Stammzelltransplantation erreicht haben. Die Erhebung der CR und CRi erfolgte anhand der Kriterien von Cheson et al., 2007. In Phase II der Studie ZUMA-3 erfolgte die Beurteilung sowohl

durch das ärztliche Prüfpersonal, als auch durch ein unabhängiges Review-Komitee, während in Phase I ausschließlich eine Beurteilung durch das ärztliche Prüfpersonal erfolgte.

In Bezug auf das FAS erreichten 53,4 % (zentrale Begutachtung) bzw. 58,0 % (Begutachtung durch das ärztliche Prüfpersonal) der Phase II-Kohorte der Studie ZUMA-3 eine OCR.

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

#### *MRD-Negativität*

Das Vorliegen einer minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease (MRD)) wurde in der Studie ZUMA-3 anhand von quantitativer PCR (qPCR) oder durchflusszytometrischen Untersuchungen erhoben und war definiert als  $< 10^{-4}$  leukämische Blasten im Knochenmark.

Entsprechend zentraler Begutachtung hatten 59 % der Patientinnen und Patienten der Phase II-Kohorte der Studie ZUMA-3 zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnittes eine MRD-Negativität erreicht.

Das Erreichen der MRD-Negativität wird als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen. Eine Validierung der MRD-Negativität als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt nicht vor. Der Endpunkt MRD-Negativität wird als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und ergänzend dargestellt. Unabhängig davon ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns eine vergleichende Bewertung der MRD-Negativität nicht möglich.

#### *Dauer des Ansprechens*

Die Dauer des Ansprechens war in der Studie ZUMA-3 definiert als die Zeit zwischen der ersten CR oder CRi bis zum Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung erfolgte vor der Einleitung einer nachfolgenden Therapie oder einer allogenen Stammzelltransplantation anhand der Kriterien von Cheson et al., 2007. Es wurde nur die Phase II-Kohorte der Studie ZUMA-3 eingeschlossen, da nur für diese eine Begutachtung durch ein unabhängiges Review-Komitee erfolgte.

Insgesamt erreichten 47 Patientinnen und Patienten der Phase II-Kohorte der Studie ZUMA-3 eine CR oder CRi. Zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnittes war bei 40 % dieser Patientinnen und Patienten ein Rezidiv aufgetreten; 3 (6 %) Patientinnen und Patienten waren verstorben. Die mediane ereignisfreie Zeit betrug 13,7 Monate.

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

#### *EQ-5D-VAS*

Die visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimensionen (EQ-5D-VAS) sollte in der Phase II der Studie ZUMA-3 zu Baseline sowie zu jeder Studiervisite bis Monat 24 erhoben werden. Die Rücklaufquote lag jedoch bereits zu Tag 28 unter 70 %. Deshalb werden die Ergebnisse zur EQ-5D-VAS nicht dargestellt.



### Lebensqualität

In der ZUMA-3 Studie wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

### Nebenwirkungen

In der Studie ZUMA-3 trat bei allen Patientinnen und Patienten, die eine Brexucabtagen-Autoleucel-Infusion erhalten haben (Safety Analysis Set (SAS)), ein unerwünschtes Ereignis auf.

Bezogen auf das SAS trat bei 78 % der Patientinnen und Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf. Am häufigsten wurden Gefäßerkkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems sowie Infektionen und Infestationen beobachtet.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE  $\geq$  Grad 3) traten insgesamt bei 97 % der Patientinnen und Patienten auf. Besonders häufig waren Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems, veränderte Laborparameter (MedDRA-Systemorganklasse „Untersuchungen“), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.

Relevante unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren Zytopenien, neurologische Ereignisse, Zytokin-Freisetzungssyndrom und Infektionen.

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

### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Brexucabtagen-Autoleucel zur Behandlung von Erwachsenen ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie liegen Ergebnisse der Studie ZUMA-3 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse vor.

Aufgrund des einarmigen Designs der Studie ZUMA 3 ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich ist aufgrund der nicht nachvollziehbaren Vorgehensweise bei der Identifikation potentieller Confounder, der Unklarheiten hinsichtlich der Positivität der für den indirekten Vergleich herangezogenen Patientenpopulationen sowie der Aufteilung der historischen Kontrollkohorte in die synthetischen Kontrollarme, der Unsicherheiten hinsichtlich der Einhaltung der präspezifizierten Methodik für das Propensity-Score-Verfahren, sowie der unklaren Repräsentativität der in der Analyse berücksichtigten Patientenpopulation für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Hinzu kommt, dass durch die stark selektierte Patientenpopulation des indirekten Vergleiches und die unklare Repräsentativität für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet die resultierenden Effektschätzer nicht sinnvoll interpretierbar sind. Der vorgelegte indirekte Vergleich der Studie ZUMA-3 gegenüber der Studie SCHOLAR-3 ist daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Brexucabtagen-Autoleucel in der vorliegenden Indikation als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

### Aussagekraft der Nachweise

Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, da anhand der einarmigen, unkontrollierten Studie ZUMA-3 eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist und keine für die Nutzenbewertung geeigneten vergleichenden Daten vorgelegt wurden.

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 Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Brexucabtagen-Autoleucel.

Brexucabtagen-Autoleucel wurde als Orphan Drug zugelassen.

Das vorliegend bewertete Anwendungsgebiet lautet: Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse der einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-3 für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse vor. Aufgrund des einarmigen Designs der vorgelegten Studie ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich ist aufgrund der nicht nachvollziehbaren Vorgehensweise bei der Identifikation potentieller Confounder, der Unklarheiten hinsichtlich der Positivität der für den indirekten Vergleich herangezogenen Patientenpopulationen sowie der Aufteilung der historischen Kontrollkohorte in die synthetischen Kontrollarme, der Unsicherheiten hinsichtlich der Einhaltung der präspezifizierten Methodik für das Propensity-Score-Verfahren, sowie der unklaren Repräsentativität der in der Analyse berücksichtigten Patientenpopulation für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten mit erheblichen Unsicherheiten behaftet und wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Insgesamt liegen damit nur Daten aus einer einarmigen Studie vor, die keinen Vergleich ermöglichen. Die Daten sind somit nicht geeignet, eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens vornehmen zu können. Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, weil nur eine einarmige Studie vorliegt und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

In der Gesamtschau wird für Brexucabtagen-Autoleucel 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**

ca. 81 – 200 Patientinnen und Patienten

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 aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag G22-34) sowie aus dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Inotuzumab Ozogamicin (Beschluss vom 18. Januar 2018) zugrunde gelegt. Das Anwendungsgebiet von Inotuzumab Ozogamicin bezieht sich auf Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL, wobei Erwachsene mit Ph-positiver rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen sollen. Im Dossier zu Inotuzumab Ozogamicin schränkte der pharmazeutische Unternehmer die Zielpopulation jedoch nicht auf Patientinnen und Patienten mit CD22-positiver ALL sowie mit Ph-positiver ALL und einer vorhergehenden erfolglosen Behandlung mit mindestens einem TKI ein. Dadurch entspricht der Umfang der Zielpopulation des vorherigen Verfahrens nahezu dem der vorliegenden Zielpopulation. Einzige Abweichung stellt die fehlende Einschränkung auf Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren dar, die jedoch nur eine geringe Auswirkung auf die Patientenzahl hat. Die im Verfahren zu Inotuzumab Ozogamicin angegebene Spanne (123 bis 200 Patientinnen und Patienten) wurde in der entsprechenden Dossierbewertung als in der Größenordnung weitestgehend plausibel bewertet. Um die Unsicherheit der Schätzungen der Patientenzahlen in beiden Verfahren zu berücksichtigen, wird eine größere Spanne aus der Untergrenze des vorliegenden Dokuments und der Obergrenze des Dokuments zu Inotuzumab Ozogamicin festgelegt.

### **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 Tecartus (Wirkstoff: Brexucabtagen-Autoleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Februar 2023):

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

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 Brexucabtagen-Autoleucel 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 1 Dose 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 Brexucabtagen-Autoleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Brexucabtagen-Autoleucel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Anwendung von Brexucabtagen-Autoleucel im Anwendungsgebiet B-Zell-Vorläufer ALL gelten die Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie. Näheres regelt die Anlage I CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2023).

Der Wirkstoff Brexucabtagen-Autoleucel 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. Den Berechnungen wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Bei Brexucabtagen-Autoleucel handelt es sich um ein autologes Zellprodukt, welches aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine Leukapherese notwendig. Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

### Behandlungsdauer:

Brexucabtagen-Autoleucel wird entsprechend der Angaben in der Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

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

### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße:

1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>2</sup>

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					
Brexucabtagen-Autoleucel	1 x 10 <sup>6</sup> /kg <sup>3</sup>	1 x 10 <sup>6</sup> /kg	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel

#### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels
Brexucabtagen-Autoleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	282 000 €	0 € <sup>4</sup>	282 000 €

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2023

#### 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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede 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.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht

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

<sup>3</sup> Für Patientinnen und Patienten über 100 kg beträgt die Maximaldosis 1 x 10<sup>8</sup> CAR-positive, lebensfähige T-Zellen.

<sup>4</sup> Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

### Screening auf Infektionen mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Brexucabtagen-Autoleucel eingeleitet wird.

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							
Chemotherapie zur Lymphozytendepletion							
Cyclophosphamid 900 mg/m <sup>2</sup> = 1 710 mg an Tag 2 vor der Infusion							
Cyclophosphamid 9 x 200 mg	10 PIJ	62,76 €	2,00 €	4,89 €	55,87 €	1	50,28 €
Fludarabin 25 mg/m <sup>2</sup> = 47,5 mg an Tag 4, 3 und 2 vor der Infusion							
Fludarabin 50 mg	2 ml x 25 mg/ml IFK	118,50 €	2,00 €	5,09 €	111,41 €	3	334,23 €
Prämedikation							
Paracetamol 1 x 500 mg – 1 x 1 000 mg	10 TAB x 500 mg 10 TAB x 1000 mg	2,96 € 3,32 €	0,15 € 0,17 €	0,13 € 0,14 €	2,68 € 3,01 €	1 1	0,27 € 0,30 €
Diphenhydramin 1 x 12,5 mg - 25 mg	10 TAB 50 mg	2,58 €	0,11 €	0,13	2,34 €	1	0,12 €
HBV-, HCV- und HIV-Screening							
Hepatitis-B HBV-Antikörper (GOP-Ziffer 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1	5,90 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper (GOP 32618)	-	-	-	-	9,80	1	9,80 €

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
HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper (GOP 32575)	-	-	-	-	4,45	1	4,45
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten							

### 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 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Brexucabtagen-Autoleucel 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.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

### **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 30. September 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brexucabtagen-Autoleucel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Januar 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 23. Januar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Februar 2023 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 7. März 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.



## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	20. Dezember 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	31. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Februar 2023 28. Februar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken