

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a Abs. 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Brexucabtagen Autoleucel (rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Vom 20. Juli 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	6
4.	Verfahrensablauf	6

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb einer angemessenen Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

1. bei Arzneimitteln, deren Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung 162 Verfahrensordnung Stand: 16. Dezember 2020 (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für die nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde, sowie
2. bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Nr. 141/2000 zugelassen sind.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel hat am 14. Dezember 2020 eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen (Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nummer 726/2004) von der europäischen Kommission (EC) erhalten. Zudem wurde Brexucabtagen Autoleucel (Tecartus®) als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

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) Nr. 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, S. 7) eingestuft wird.

Das zugelassene neue Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation lautet: „Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)“.

Auf Basis der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Brexucabtagen Autoleucel hat der G-BA insbesondere für die nachfolgend genannten und für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkte Evidenzlücken identifiziert, die die Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel begründen:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Brexucabtagen Autoleucel

gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation erlauben

Die Zulassung von Brexucabtagen Autoleucel für das neue Anwendungsgebiet der ALL basiert auf den Daten der pivotalen, einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-3. In die Studie wurden Erwachsene ab 18 Jahren mit primär refraktärer Erkrankung, mit einem ersten Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach erster Remission, mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach mehr als zwei Linien systemischer Therapie sowie mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach Stammzelltransplantation eingeschlossen. Personen mit Philadelphia-Chromosom-positiver Erkrankung mussten intolerant gegenüber einer Tyrosin-Kinase-Inhibitor(TKI)-Therapie sein oder eine rezidivierte bzw. refraktäre Erkrankung nach mindestens zwei verschiedenen TKI aufweisen.¹

Zudem wurde für die Zulassung supportiv ein historischer Vergleich basierend auf den Daten der retrospektiven Kohortenstudie SCHOLAR-3 eingereicht. Entsprechend liegen der Zulassung keine direkt vergleichenden Daten gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die Behandlung der rezidivierten oder refraktären ALL zugrunde.²

Mit Beschluss vom 3. November 2023 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel in der vorliegenden Indikation eingeleitet.

Mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach §35a SGB V vom 16. März 2023 wurde für Brexucabtagen Autoleucel für das vorliegende Anwendungsgebiet ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, da die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegte indirekte Vergleich zwischen der Studie ZUMA-3 und den historischen Daten der Studie SCHOLAR-3 war mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Hinzu kam, 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 waren. Der vorgelegte indirekte Vergleich der Studie ZUMA-3 gegenüber der Studie SCHOLAR-3 war daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Zur Vorbereitung des Beschlusses über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wurde ein Konzept erstellt. Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,

¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02614066>

² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecartus>

3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertungen nach § 50 Absatz 2 der Verfo durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Der G-BA entscheidet, ob er das Konzept selbst erstellt oder hiermit das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Im vorliegenden Fall hat der G-BA das IQWiG mit der Erstellung des Konzepts beauftragt. Die sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V wurden an der Konzepterstellung schriftlich beteiligt. Die Beteiligung erfolgte in der Weise, dass den sachverständigen Stellen schriftlich Gelegenheit gegeben wurde, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen gemäß dem erstellten Konzept zu äußern. Es wurde darüber hinaus ein Fachaustausch durchgeführt.

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden laufende und geplante Datenerhebungen berücksichtigt, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- oder Genehmigungsbehörden ergeben. Für die Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung liegen jedoch keine geeigneten laufenden oder geplanten Studien vor.

Von der oben genannten Fragestellung ausgehend hat der G-BA auf der Grundlage des Konzeptes des IQWiG sowie der Beteiligung der sachverständigen Stellen an dem Konzept über die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen beraten.

Unabhängig von dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Brexucabtagen Autoleucel wird das Arzneimittel im deutschen Versorgungskontext nur bei einer stark eingegrenzten Patientenpopulation mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL eingesetzt. Entsprechend der Hinweise des Kompetenz-Centrum (KC) Onkologie zur Begutachtung von Anträgen auf Leistungszusage der GKV für geplante stationäre Behandlungen mit CAR-T-Zellen³ als auch der Therapieempfehlungen der „German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia“ (GMALL) ist ersichtlich, dass die Anwendung von CAR-T-Zellen erst ab der zweiten Salvage-Therapielinie empfohlen wird. Im vorliegenden Beteiligungsverfahren wurde vorgetragen, dass dies unter anderem die Behandlungssituationen des Rezidivs nach allogener Stammzelltransplantation, der Rezidive nach Versagen von Antikörpertherapien als auch Individualentscheidungen im Einzelfall umfasst. Gemäß den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers im Fachaustausch ist von einer Patientenzahl zwischen etwa 24 - 35 Patientinnen und Patienten pro Jahr, welche mit Brexucabtagen Autoleucel in Deutschland behandelt werden, auszugehen. Insgesamt ergibt sich daher unter Berücksichtigung der klinischen Versorgungspraxis eine stark eingeschränkte Rekrutierbarkeit für den Brexucabtagen Autoleucel-Arm einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung.

³ Kompetenz-Centrum Onkologie der Medizinischen Dienste: Hinweise des KC Onkologie zur Begutachtung von Anträgen auf Leistungszusage der GKV für geplante stationäre Behandlungen mit CAR-T-Zellen; Stand 10.10.2022

Für die im deutschen Versorgungskontext relevante Patientenpopulation für den Einsatz von Brexucabtagen Autoleucel steht nur noch eine limitierte Auswahl an Vergleichstherapien zur Verfügung. Antikörpertherapien (Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin) und eine allogene Stammzelltransplantation werden entsprechend den Therapieempfehlungen der GMALL in der Regel bereits im Rahmen der ersten Salvage-Therapie eingesetzt. In späteren Salvage-Therapielinien werden Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin nach Aussagen der klinischen Sachverständigen, wenn diese Behandlungsoptionen noch zur Verfügung stehen, vornehmlich als Überbrückungstherapie vor der Anwendung von Brexucabtagen Autoleucel verwendet. Es ist daher unklar, ob ein relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten, für welche eine alleinige Therapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin durchgeführt wird, für den Komparatorarm rekrutiert werden können. Als weitere mögliche Komparatoren für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung kommen lediglich konventionelle Chemotherapien oder nicht zugelassene Behandlungen in Betracht. Dies schränkt zusätzlich auch die Rekrutierungsmöglichkeiten für einen möglichen Komparatorarm der anwendungsbegleitenden Datenerhebung relevant ein.

Im Rahmen des Beteiligungsverfahrens wurde diskutiert, dass die vom IQWiG im Konzept angenommenen Effektannahmen nicht den zu erwartenden Effekten in der Versorgung entsprechen. Unter anderem können sich gemäß den Ausführungen der klinischen Sachverständigen für den Komparatorarm, insbesondere für Inotuzumab Ozogamicin und Blinatumomab, niedrigere Ereignisraten in der Versorgung aufgrund des Einsatzes bei niedrigerer Leukämielast und in früheren Therapielinien ergeben. Im schriftlichen Beteiligungsverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer eine Fallzahlberechnung unter Einbeziehung unterschiedlich hoher Effektunterschiede zwischen Brexucabtagen Autoleucel und dem Komparatorarm sowie unterschiedlicher Rekrutierungsverhältnisse eingereicht. Aus dieser als nachvollziehbar bewerteten Berechnung ergibt sich, dass für die nach Einschätzung des G-BA als realistisch anzunehmenden Szenarien eine unverhältnismäßig lange Rekrutierungszeit für die anwendungsbegleitende Datenerhebung resultieren würde.

Aus Sicht des G-BA ist im vorliegenden Fall, unter Berücksichtigung der im Beteiligungsverfahren vorgetragenen Gesichtspunkte zum Einsatz von Brexucabtagen Autoleucel im deutschen Versorgungskontext, der noch infrage kommenden Vergleichstherapien und der als realistisch anzunehmenden Szenarien für die erforderliche Fallzahl für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung, die Rekrutierung einer ausreichenden Patientenzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung in einem angemessenen Studienzeitraum nicht realisierbar.

In der Gesamtschau wird im vorliegenden Fall die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet.

Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel in der Behandlung von Erwachsenen ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL ein.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL) gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD)) 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. Zudem wurde zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, an der Beratung beteiligt.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Oktober 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. November 2022 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG, in Verbindung mit dem Beschluss vom 3. November 2022 hinsichtlich der Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung, mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses beauftragt.

Das Konzept des IQWiG wurde dem G-BA am 31. März 2023 übermittelt. Am 3. April 2023 wurde die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Satz 7 und 8 SGB V eingeleitet. Die Frist zur Abgabe der schriftlichen Beteiligung war der 2. Mai 2023.

Der Fachaustausch im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen fand am 22. Mai 2023 statt.

Die Auswertung der eingegangenen schriftlichen Beteiligungen sowie des Fachaustausch wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Juli 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juli 2023 über die Einstellung der Beratungen zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	18. Juli 2022 15. August 2022 12. September 2022 17. Oktober 2022	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. November 2022	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
AG AbD	15. Mai 2023	Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2023	Durchführung des Fachaustausches
AG AbD	1. Juni 2023 19. Juni 2023 6. Juli 2023	Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juli 2023	Beschlussfassung über die Einstellung des Beratungsverfahrens über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Berlin, den 20. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken