

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Dezember 2022 (BAnz AT 03.03.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Beschränkung der Versorgungsbefugnis von Brexucabtagen-Autoleucel gemäß dem Beschluss vom 21. Juli 2022 nach den Ausführungen zur Beschränkung der Versorgungsbefugnis nach § 35a Absatz 3b Satz 2 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) folgende Angaben angefügt:**

Brexucabtagen-Autoleucel

Beschluss vom: 16. März 2023

In Kraft getreten am: 16. März 2023

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. September 2022):

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).

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

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Brexucabtagen-Autoleucel ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Brexucabtagen-Autoleucel:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

ZUMA-3: einarmige Phase I/II-Studie (Datenschnitt: 23.07.2021)

Mortalität

Endpunkt	ZUMA-3 (FAS)	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtüberleben	81	41 (50,6)
<i>Rate Gesamtüberleben</i>		<i>Kaplan-Meier-Schätzer (%) [95%-KI]^{a)}</i>
zu Monat 6	81	70,9 [59,2; 79,8]
zu Monat 12	81	64,0 [52,0; 73,7]
zu Monat 18	81	52,7 [40,7; 63,4]
zu Monat 24	81	48,2 [36,3; 59,1]
		<i>KM-Median (in Monaten)^{b)} [95 % KI]</i>
	81	23,1 [13,5; n.e.]

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Januar 2023), sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	ZUMA-3 (FAS)			
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95%-KI] ^{c)} Zentrale Beurteilung ^{d)}	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95%-KI] ^{c)} Ärztliches Prüfpersonal
Vollständige Gesamtremission				
Vollständige Gesamtremission (OCR)	58	31 (53,4) [40; 67]	81	47 (58,0) [47; 69]
Komplette Remission (CR)	58	24 (41,4) [29; 55]	81	39 (48,1) [37; 60]
Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi)	58	7 (12,1) [5; 23]	81	8 (9,9) [4; 19]
MRD-Negativität (ergänzend dargestellt)				
Rate MRD-negativ gesamt	58	34 (59) [45; 71]	81	51 (63) [52; 73]
	N	<i>Ereignisfreie Zeit (in Monaten) Median [95%-KI] (min; max)</i>		
Dauer des Ansprechens				
	47	13,7 [9,4; n. e.] (0,03+; 24,08)		
EQ-5D-VAS				
<i>Es liegen keine verwertbaren Daten vor.</i>				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wurde in der Studie ZUMA-3 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	ZUMA-3 FAS gesamt ^{e)} n (%)		ZUMA-3 SAS ^{f)} n (%)		ZUMA-3 FAS ohne Infusion ^{g)} n (%)	
	N	Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt						
	81	78 (96)	63	63 (100)	18	15 (83)

Endpunkt	ZUMA-3 FAS gesamt ^{e)} n (%)		ZUMA-3 SAS ^{f)} n (%)		ZUMA-3 FAS ohne Infusion ^{g)} n (%)	
	N	Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
	81	64 (79)	63	49 (78)	18	12 (67)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)						
	81	77 (95)	63	61 (97)	18	14 (78)
Keine Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen^{h)}						
	81	-	63	-	18	9 (50)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	N	ZUMA-3 n (%)
UE ≥ Grad 3 mit Inzidenz ≥ 5 % auf PT-Ebene		
Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems	63	45 (71)
Anämie ⁱ⁾	63	32 (51)
Neutropenie ⁱ⁾	63	11 (17)
Thrombozytopenie ⁱ⁾	63	7 (11)
Herzerkrankungen	63	4 (6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	63	7 (11)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	63	26 (41)
Pyrexie	63	24 (38)
Infektionen und Infestationenⁱ⁾	63	17 (27)
Untersuchungen	63	36 (57)
Thrombozytenzahl vermindert	63	20 (32)
Neutrophilenzahl vermindert	63	19 (30)
Alanin-Aminotransferase erhöht	63	7 (11)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	63	7 (11)
Leukozyten verringert	63	12 (19)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	63	26 (41)
Hypophosphatämie	63	18 (29)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	N	ZUMA-3 n (%)
Hypokaliämie	63	5 (8)
Hyperglykämie	63	5 (8)
Hypokalzämie	63	4 (6)
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes	63	4 (6)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	63	5 (8)
Erkrankungen des Nervensystemsⁱ⁾	63	18 (29)
Enzephalopathie	63	8 (13)
Aphasie	63	8 (13)
Psychiatrische Erkrankungen	63	5 (8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	63	19 (30)
Hypoxie	63	15 (24)
Gefäßerkrankungen	63	25 (40)
Hypotonie	63	22 (35)
Hypertonie	63	4 (6)
SUE (Grad 3 oder höher) mit Inzidenz ≥ 5 % auf PT-Ebene		
Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems	63	5 (8)
Herzerkrankungen	63	7 (11)
Tachykardie	63	4 (6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	63	5 (8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	63	16 (25)
Pyrexie	63	16 (26)
Infektionen und Infestationenⁱ⁾	63	17 (27)
Blutvergiftung	63	6 (10)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	63	6 (10)
Akute Lymphatische Leukämie	63	5 (8)
Erkrankungen des Nervensystemsⁱ⁾	63	20 (32)
Enzephalopathie	63	9 (14)
Aphasie	63	5 (8)
Psychiatrische Erkrankungen	63	5 (8)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	N	ZUMA-3 n (%)
Verwirrter Zustand	63	4 (6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	63	11 (17)
Hypoxie	63	8 (13)
Gefäßerkrankungen	63	23 (37)
Hypotonie	63	23 (37)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)		
Wichtige identifizierte Risiken		
Zytokin-Freisetzungssyndrom ^{j)}	63	16 (25)
Neurologische Ereignisse ^{k)}	63	18 (29)
Zytopenie	63	26 (41)
Infektionen	63	17 (27)
Potentielle Risiken		
Graft-versus-Host-Disease	63	1 (2)
Zytopenien		
Thrombozytopenie	63	26 (41)
Neutropenie	63	35 (56)
Anämie	63	32 (51)
Andere UE von besonderem Interesse		
Herzrhythmusstörung	63	4 (6)
Herzinsuffizienz	63	2 (3)

- a) Die Wahrscheinlichkeit einer Person bis zu dem spezifizierten Zeitpunkt zu überleben, wurde mittels Kaplan-Meier-Methodik ermittelt (Kaplan-Meier-Schätzer). Es ist unklar, welche Formel für die Berechnung angewendet worden ist.
- b) Mediane Dauer des Gesamtüberlebens. Bei Personen, die bis zum jeweiligen Datenschnitt nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert.
- c) Berechnet nach Clopper Pearson (Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers).
- d) Aufgrund von Abweichungen in der Erhebung zwischen Phase-I und Phase-II sowie unklarer Auswirkungen von fehlenden Studienpersonen aus der Phase-I-Kohorte, die keine zentrale Beurteilung durchlaufen haben, wird die Phase-II-Kohorte dargestellt.
- e) Alle eingeschlossenen Studienpersonen, unabhängig von der jeweiligen Studienphase.
- f) Alle eingeschlossenen Studienpersonen, die eine Infusion erhalten haben, unabhängig von der jeweiligen Studienphase.

- g) Alle Studienpersonen, die in die Studie eingeschlossen waren, aber keine Infusion erhalten haben.
- h) Die Studienpersonen erhielten zwischen dem Studieneinschluss bis zur Infusion eine Brückentherapie sowie eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion.
- i) Bei diesen UE handelt es sich um UESI.
- j) Inzidenz und Einteilung in den Schweregrad mittels CRS Grading Scale nach Lee et al. (2014).
- k) Klassifizierung mittels modifizierter Kriterien nach Topp (2015).

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; alloSZT = allogene Stammzelltransplantation; CR = komplette Remission; CRi = komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); FAS = Full Analysis Set; HR = Hazard Ratio; KM = Kaplan-Meier; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SAS = Safety Analysis Set; (S)UE = (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; UESI = unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; vs. = versus

'+' markiert Zensierungen

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

ca. 81 – 200 Patientinnen und Patienten

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.

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Brexucabtagen-Autoleucel	282 000,00 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	405,35 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Lymphozytendepletion					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	1	100 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3	300 €

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

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Brexucabtagen-Autoleucel zur Behandlung der B-Zell-Vorläufer ALL eingesetzt werden können:

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken