

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 (Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres
Lymphom, vorbehandelte Patienten)

Vom 1. Dezember 2022

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	Befristung und Geltungsdauer des Beschlusses.....	10
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
2.4	Therapiekosten	13
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Tisagenlecleucel eingesetzt werden können	17
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17

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 Tisagenlecleucel (Kymriah) wurde am 15. September 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 29. April 2022 hat die Novartis Pharma GmbH 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.

Kymriah zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären folliculären Lymphoms 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.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. 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 25. Mai 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 zum Wirkstoff Tisagenlecleucel mit dem neuen Anwendungsgebiet des rezidivierten oder refraktären folliculären Lymphoms nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie eingereicht.

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. September 2022 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 G22-23) 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 von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Dezember 2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel wie folgt bewertet:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

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

Begründung:

Für die Nutzenbewertung wurden im Dossier die Ergebnisse der zulassungsbegründenden, einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studie ELARA vorgelegt. Des Weiteren stellte der pharmazeutische Unternehmer zur Ableitung des Zusatznutzens einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator zwischen der Studie ELARA und der Studie RECORD-FL dar.

Studie ELARA

Die Studie ELARA läuft seit 2018 und wird in 32 Zentren in den USA, Europa, Japan und Australien durchgeführt. Die Rekrutierung ist abgeschlossen. Im Mai 2020 fand die letzte Tisagenlecleucel-Infusion statt. Als voraussichtliches Studienende wird vom pharmazeutischen Unternehmer November 2025 genannt.

In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 98 Patientinnen und Patienten. 89,8 % der Patientinnen und Patienten wiesen zu Studieneinschluss ein folliculäres Lymphom vom Grad 1 oder 2 auf und 10,2 % der Patientinnen und Patienten vom Grad 3a. Patientinnen und Patienten mit Grad 3b waren hingegen nicht in die Studie eingeschlossen worden. Die Patientinnen und Patienten mussten mindestens refraktär auf eine systemische Therapie der zweiten oder einer späteren Therapielinie sein; während oder innerhalb von 6 Monaten nach

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

einer Anti-CD-20-Antikörpertherapie rezidiert sein oder ein Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation gezeigt haben.

Der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten wies zu Studienbeginn Stadium IV (59,2 %) oder Stadium III (26,5 %) auf. Im Mittel hatten die Patientinnen und Patienten 3,9 vorherige Therapielinien unterlaufen. 36,7 % hatten zuvor eine autologe Stammzelltransplantation erhalten. 57,1 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen einen ECOG-Status von 0 und 39,8 % von 1 auf. Keine/r der Patientinnen und Patienten wies bei Einschluss eine B-Symptomatik auf. Der LDH-Spiegel war bei 58,2 % pathologisch erhöht. Eine Bulky Disease wiesen 63,6 % der Patientinnen und Patienten auf.

Die Studie gliedert sich in mehrere Abschnitte. Vorab fand eine Screening Phase statt, innerhalb welcher die Leukapherese durchgeführt wurde (n = 119). Nur Patientinnen und Patienten, von denen ein Leukaphereseprodukt gewonnen wurde, wurden in die Studie aufgenommen (Enrolled-Set = Intention-to-treat-Population; n = 98). Während der Pre-Treatment Phase, innerhalb welcher die Herstellung des CAR-T-Produktes erfolgte, erhielten 44,8 % der Patientinnen und Patienten eine Brückentherapie. Nach Lymphozytendepletion gingen die Patientinnen und Patienten mit Anwendung der CAR-T-Infusion (n = 97) in die Treatment and Follow-up Phase ein. Es schließt sich eine Long Term Safety Follow-up Phase von 15 Jahren an, welche anhand eines separaten Studienprotokolls erfolgt.

Die mediane Zeit von Screening / Studieneinschluss bis zur Tisagenlecleucel-Infusion beträgt 46 Tage.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Komplettremissionsrate gemäß IRC (Unabhängiges Bewertungskomitee).

Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse des Datenschnittes vom 3. August 2021 dar. Mit dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer Analysen zum Datenschnitt vom 29.03.2022 nach. Dabei handelt sich um einen Datenschnitt, welcher den Vorgaben des Studienprotokolls einer regelmäßigen Aktualisierung folgt. Da dieser nur in einem kurzen zeitlichen Abstand zum im Dossier vorgelegten Datenschnitt liegt und deshalb kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn aus diesem zu erwarten ist, wird für die Nutzenbewertung der Datenschnitt vom 3. August 2021 herangezogen.

Indirekter Vergleich zur Studie ReCORD-FL

Bei der Studie ReCORD-FL handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, deren Daten in 9 Studienzentren erhoben wurden. Es wurden insgesamt 187 Personen eingeschlossen, welche ein refraktäres oder rezidiertes folliculäres Lymphom vom Grad 1, 2 oder 3a aufwiesen. Die möglichen Therapieregime für den Studieneinschluss waren Bendamustin + Rituximab, Rituximab, R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin + Vincristin + Predniso(lo)n), RICE (Rituximab + Ifosfamid + Cytarabin + Etoposid), Cyclophosphamid + Fludarabin + Rituximab sowie Idelalisib.

Zwischen den Studien ELARA und ReCORD-FL wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich ohne Brückenkompator geführt. Der pharmazeutische Unternehmer stellt neben Ergebnissen basierend auf einem Propensity Score gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modell auch die Ergebnisse eines nicht gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells dar.

Für das Propensity Score gewichtete Cox-Proportional-Hazard-Modell führte der pharmazeutische Unternehmer zur Identifizierung prognostischer Faktoren und Confounder

eine systematische Literaturrecherche sowie Experteninterviews durch. Als Faktoren wurden in der systematischen Literaturrecherche FLIPI-SCORE, Alter, Hämoglobinspiegel, Lymphknotenregionen, Ann-Arbor-Stadium, LDH-Spiegel, Knochenmarksbeteiligung, Läsionsgröße, Serum-B2-Mikroglobulinspiegel, Performance Status, FL-Grad, Anzahl der Vortherapien, Refraktärität auf letzte Behandlung sowie Chemoresistenzstatus identifiziert. Von den vom pharmazeutischen Unternehmer befragten Experten wurden als sehr relevant FLIPI-Score, Chemoresistenzstatus, Refraktärität auf die letzte Behandlung, Vorliegen von B-Symptomen und histologische Transformation eingestuft. Als relevant wurden Alter, LDH-Spiegel, Serum-B2-Mikroglobulinspiegel, Anzahl der Vortherapien, Performance Status und zusätzlich zu den in der Literaturrecherche identifizierten Faktoren Positiver PET-Scan am Ende der Induktionstherapie sowie POD24 (Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten nach der ersten Therapielinie) erachtet.

In die Propensity-score-Analyse wurden als Kovariaten schließlich Alter bei Behandlungsbeginn, Region, Geschlecht, vorherige autologe Stammzelltransplantation, Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien, Krankheitsstadium bei initialer FL-Diagnose, Anzahl der Monate zwischen initialer FL-Diagnose und Behandlungsbeginn, Anzahl beteiligter Lymphknoten bei Behandlungsbeginn und doppelte Refraktärität eingeschlossen.

Hinsichtlich des dargelegten Vorgehens ist anzumerken, dass die systematische Literaturrecherche nicht für die Erfassung prognostischer Faktoren konzipiert worden ist und in Bezug auf das Ranking durch Experten Unsicherheiten sowie Abweichungen vom präspezifizierten Vorgehen bestehen. Insgesamt ist es unsicher, ob anhand der systematischen Literaturrecherche und der Experteninterviews alle relevanten prognostischen Faktoren und Confounder identifiziert werden konnten.

Des Weiteren wurde in der nachfolgenden Auswahl der in der Propensity-Score-Analyse zu berücksichtigenden Kovariaten insbesondere auf die Verfügbarkeit und weniger auf die Relevanz abgestellt. So wurden Faktoren aufgenommen, deren Relevanz von Experten als niedrig eingestuft wurde (Geschlecht, Region, Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, Anzahl befallener Lymphknoten bei Therapiebeginn), wohingegen als (sehr) relevant erachtete Faktoren unberücksichtigt blieben (FLIPI-Score, Chemoresistenzstatus, Vorliegen von B-Symptomen, Alter, LDH-Spiegel, Serum-B2-Mikroglobulinspiegel, Performance Status sowie positiver PET-Scan nach Ende der Induktionstherapie).

In Bezug auf die Ein- und Ausschlusskriterien bestehen Unterschiede zwischen den Studien ELARA und ReCORD-FL, weswegen sich Unsicherheiten in der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen ergeben. Eine Unsicherheit besteht dabei insbesondere in Hinblick auf das Ausmaß der Therapiebedürftigkeit der Patientinnen und Patienten. Keiner der in die Studie ELARA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wies zu Studienbeginn eine B-Symptomatik auf. Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens klinischer Experten darauf verwiesen, dass für einen Teil der Patientinnen und Patienten eine B-Symptomatik ausschlaggebend für die Therapieindikation ist. Auch wenn grundsätzlich davon ausgegangen wird, dass alle in die Studie ELARA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten therapiebedürftig waren, bestehen somit Diskrepanzen zur Versorgungsrealität, in welcher das Vorliegen einer B-Symptomatik eine Therapieindikation darstellt. Es wird davon ausgegangen, dass in der Studie ReCORD-FL hingegen die Einschätzung analog der Versorgungsrealität getroffen wurde.

Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass der Erhebungszeitraum der Studie ReCORD-FL bereits im Jahr 1998 begann. Es ist davon auszugehen, dass sich die Versorgung der Patientinnen und Patienten in den Jahren weiterentwickelt hat (z.B. in Bezug auf die Einschätzung zur Therapiebedürftigkeit).

Insgesamt bestehen relevante Unsicherheiten in der Vergleichbarkeit der beiden Studienpopulationen.

Bedingt durch die Limitationen hinsichtlich der Confounder kann in den Propensity Score Analysen keine Strukturgleichheit hergestellt werden, weshalb Ergebnisse des mittels Propensity Score gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells nicht berücksichtigt werden.

Die Ergebnisse des nicht gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells weisen auf keine Effekte in einer Größenordnung hin, bei der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass beobachtete Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.

Insgesamt wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen den Studien ELARA und ReCORD-FL als nicht geeignet erachtet, um belastbare Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten zu können.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war in der Studie ELARA definiert als Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod jeglicher Ursache. Zudem wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen für das Gesamtüberleben seit Studieneinschluss (Enrolled Set) vorgelegt. In die Studie eingeschlossen wurden jedoch nur Patientinnen und Patienten, für welche erfolgreich eine Leukaphereseprodukt hergestellt werden konnte. Die Leukapherese stellt bereits einen Teil des Gesamttherapiekonzeptes dar. Für eine valide Gesamterhebung hätten somit auch die Personen betrachtet werden müssen, welche eine Leukapherese ohne erfolgreiche Herstellung eines Produktes unterliefen.

10,2 % der Patientinnen und Patienten im Enrolled Set (n = 98) waren zum vorgelegten Datenschnitt (mediane Beobachtungsdauer 19,5 Monate) verstorben. Der Kaplan-Meier-Schätzer zu Monat 18 beträgt 93,2 %.

Aufgrund des einarmigen Studiendesign ist eine vergleichende Bewertung der Daten zur Mortalität nicht möglich.

Morbidität

Komplettremissionsrate

Die Komplettremissionsrate erhoben durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRC) stellt den primären Endpunkt der Studie ELARA dar. Zudem wurde als Sensitivitätsanalyse die Erhebung der Komplettremissionsrate durch ärztliches Prüfpersonal dargestellt. Operationalisiert ist der Endpunkt als Anteil der Patientinnen und Patienten, welche eine komplette Remission (CR) erreicht haben in der Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis Krankheitsprogression oder Start einer neuen Therapie.

Die Erhebung erfolgte anhand der Lugano-Kriterien basierend auf bildgebenden Methoden (PET-CT bzw. CT).

68,3 % der Patientinnen und Patienten aus dem Enrolled-Set wiesen zum vorgelegten Datenschnitt eine Komplettremission nach Bewertung durch IRC auf.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde in der Studie ELARA mittels visueller Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions erhoben.

Mit der Screening-Visite fand die erste Erhebung der EQ-5D VAS statt. Nachfolgend wurde die EQ-5D VAS nur bei den Patientinnen und Patienten erhoben, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten (Enrolled-Set). Die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Herstellung des Produktes und die lymphozytendepletierende Chemotherapie stellen jedoch ebenfalls Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel dar, weswegen die Behandlung insgesamt nur unter Betrachtung aller Patientinnen und Patienten ab Beginn einer Leukapherese beurteilt werden kann. Demgemäß wird eine Einschränkung auf das Enrolled-Set als kritisch angesehen. Als weiterhin einschränkend wird auch das gewählte Zeitintervall bis zur zweiten Erhebung erachtet. Diese fand erst drei Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion statt, wodurch direkte und möglicherweise kurzfristige Effekte im Zusammenhang mit der Verabreichung möglicherweise nicht abgebildet werden können.

Die Rücklaufquote der im Dossier dargestellten Daten liegt bereits zu Monat 3 unter 70 %. Auch durch die im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereichten Informationen wird dies nicht behoben.

Die vorliegenden mittels EQ-5D VAS erhobenen Daten zum Gesundheitszustand werden somit nicht als verwertbar angesehen.

Davon unbenommen ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns eine vergleichende Bewertung der Daten zur Morbidität nicht möglich.

Lebensqualität

FACT-Lym

Die Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität erfolgte anhand des validierten Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym)-Fragebogens.

Hinsichtlich der Erhebung auf Basis des Enrolled-Sets, des Zeitintervalls zwischen erster und zweiter Erhebung sowie den Rücklaufquoten wird auf die entsprechenden Ausführungen zum EQ-5D VAS verwiesen.

Die vorliegenden mittels FACT-Lym erhobenen Daten zur Lebensqualität werden somit nicht als verwertbar angesehen.

SF-36

Des Weiteren wurde die Lebensqualität anhand des validierten generischen Short Form (SF)-36 Fragebogens erhoben.

Hinsichtlich der Erhebung auf Basis des Enrolled-Sets, des Zeitintervalls zwischen erster und zweiter Erhebung sowie den Rücklaufquoten wird auf die entsprechenden Ausführungen zum EQ-5D VAS verwiesen.

Die vorliegenden mittels SF-36 erhobenen Daten zur Lebensqualität werden somit nicht als verwertbar angesehen.

Davon unbenommen ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns eine vergleichende Bewertung der Daten zur Lebensqualität nicht möglich.

Nebenwirkungen

Der Bericht zu unerwünschten Ereignissen (UE) gliedert sich in mehrere Zeiträume, innerhalb welcher eine unterschiedliche Erhebung vorgenommen wurde.

Daten zu UE mit Bezug auf die Leukapherese wurden entgegen der Präspezifizierung im SAP nicht dargestellt.

Im Zeitraum von Studieneinschluss bis lymphodepletierender Chemotherapie (LDC) sowie im anschließenden Zeitraum bis zur Tisagenlecleucel-Infusion wurden ausschließlich UE \geq Grad 3, Infektionen, klinisch relevante Laborparameter und UE im Zusammenhang mit einer Studienprozedur gemeldet. Eine Erhebung von UE vor LDC war für die Studienzentren nicht verpflichtend.

Der Fokus der UE-Berichterstattung lag in der Phase nach Tisagenlecleucel-Infusion. In den Zeiträumen bis Woche 8 sowie nach Woche 8 bis 1 Jahr nach Infusion wurden jegliche UE erfasst. Dabei ist zu beachten, dass in der Studie gemäß Operationalisierung nur UE erfasst wurden, die neu auftraten oder sich im Ausmaß verschlimmerten.

Ab 1 Jahr nach Infusion wurden nur noch spezifische UE erhoben.

UE von besonderem Interesse (AESI) wurden aufgrund diesbezüglich limitierter Daten erst mit EU Risk Management Plan v3.0 definiert.

Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten trat ein UE im Verlauf der Studie auf, wobei der Schwerpunkt erwartungsgemäß auf den 8 Wochen nach Infusion von Tisagenlecleucel liegt.

In diesem Zeitraum trat bei 71,1 % der Patientinnen und Patienten ein UE vom Schweregrad \geq 3 (nach CTCAE bzw. für das Zytokinfreisetzungssyndrom nach Lee et al. 2014) sowie bei 27,8 % ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf.

Nachfolgend bis 1 Jahr nach Infusion erlitten 44,8 % der Patientinnen und Patienten ein UE vom Schweregrad \geq 3 sowie 20,8 % ein SUE.

Unter den AESI traten in allen Phasen nachfolgend zur Infusion am häufigsten Hämatologische Erkrankungen inklusive Zytopenien (im Zeitraum von 8 Wochen nach Infusion bei 75,3 % der Patientinnen und Patienten) sowie das Zytokin-Freisetzungssyndrom (im Zeitraum von 8 Wochen nach Infusion bei 48,5 % der Patientinnen und Patienten) auf.

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um eine Einmalgabe. Daten zu UE, die zum Therapieabbruch führen, wurden demgemäß nicht dargestellt.

Aufgrund des einarmigen Studiendesign ist eine vergleichende Bewertung der Daten zu Nebenwirkungen nicht möglich.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung liegen Daten der zulassungsbegründenden, einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studie ELARA vor. Des Weiteren stellte der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator zwischen der Studie ELARA sowie der retrospektiven Studie ReCORD dar.

Für den Propensity Score-gewichteten indirekten Vergleich bestehen erhebliche Unsicherheiten in Bezug auf die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen.

Aufgrund von Limitationen hinsichtlich der Identifizierung von Confoundern und Effektmodifikatoren werden die Ergebnisse basierend auf dem Propensity Score gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modell nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse des nicht gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells weisen auf keine Effekte in einer Größenordnung hin, bei der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass beobachtete Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen, so dass auch diese nicht berücksichtigt werden.

Zur Studie ELARA hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vorgelegt. Die erhobenen Daten zu den

patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität sind nicht verwertbar. Davon unbenommen ist aufgrund des einarmigen Studiendesign eine vergleichende Bewertung in allen Endpunktkategorien nicht möglich.

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

Aussagekraft der Nachweise

Der Nutzenbewertung liegen die Daten der einarmigen Phase-II-Studie ELARA zugrunde. Ein adäquater Vergleich liegt nicht vor.

Da somit nur einarmige Daten vorliegen und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist, wird die Aussagesicherheit mit einem Anhaltspunkt bewertet.

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

2.1.3 Befristung und Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde durch die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) im Rahmen der beschleunigten Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet beauftragt, eine randomisierte Phase 3-Studie bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom durchzuführen. Die Patientinnen und Patienten sind hierbei zu einer Behandlung mit Tisagenlecleucel oder zu einer Standardtherapie gemäß *investigator's choice* zu randomisieren. Dabei sind gemäß FDA das progressionsfreie Überleben als primärer Endpunkt und das Gesamtüberleben sowie die Objektive Ansprechrate als sekundäre Endpunkte zu berücksichtigen. Als geplantes Studienende wird in den Auflagen der 31. März 2028 genannt.

Vor diesem Hintergrund, dass klinische Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen, bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten Ergebnisse aus der von der FDA beauftragten Studie in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. September 2028 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier Ergebnisse zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der von der FDA beauftragten Studie vorgelegt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Tisagenlecleucel erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Tisagenlecleucel aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Tisagenlecleucel.

Tisagenlecleucel hat eine Zulassung als Orphan Drug. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Kymriah wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.“

Für die Bewertung des Zusatznutzens legte der pharmazeutische Unternehmer Daten der einarmigen Phase-II-Studie ELARA vor. Zudem stellte der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator zwischen der Studie ELARA und der Studie ReCORD-FL dar.

Für den Propensity Score-gewichteten indirekten Vergleich bestehen erhebliche Unsicherheiten in Bezug auf die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen.

Aufgrund von Limitationen hinsichtlich der Identifizierung von Confoundern und Effektmodifikatoren werden die Ergebnisse basierend auf dem Propensity Score gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modell nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse des nicht gewichteten Cox-Proportional-Hazard-Modells weisen auf keine Effekte in einer Größenordnung hin, bei der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass beobachtete Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen, so dass auch diese nicht berücksichtigt werden.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie ELARA ist für die Endpunkte zur Mortalität und zu Nebenwirkungen keine vergleichende Bewertung möglich. Die erhobenen Daten zu den patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität sind nicht verwertbar.

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

Der Beschluss ist bis zum 1. September 2028 befristet.

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 aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Der pharmazeutische Unternehmer leitet zunächst den Anteil von Patientinnen und Patienten basierend auf der InGef-Datenbank ab und rechnet diesen abschließend auf die GKV-Population hoch. Die Herleitung ist insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Zum einen ist unklar, ob alle relevanten ICD-10-GM-Codes berücksichtigt wurden. Des Weiteren kann es zu einer Unsicherheit und tendenziellen Unterschätzung hinsichtlich der Identifizierung des Anteils der Patientinnen und Patienten, welche ≥ 2 Vortherapien aufweisen und eine erneute Therapie benötigen, kommen. Der pharmazeutische Unternehmer untersuchte dazu die Patientinnen und Patienten, welche im Jahr 2020 eine spezifische Therapie erhielten und in den vorherigen 6 Jahren mindestens zwei systemische Therapielinien erhalten haben. Dadurch wurden die Patientinnen und Patienten vernachlässigt, welche bereits vor diesem Zeitraum mindestens eine Therapie erhalten haben. Unsicherheiten bestehen in dem Schritt zudem in der Auswahl und Suche der als spezifisch betrachteten Therapien. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten in der Hochrechnung auf die GKV-Population.

Trotz der beschriebenen Unsicherheiten erscheint die vorgelegte Anzahl von Patientinnen und Patienten adäquater als die im Verfahren zu Duvelisib dargestellte Anzahl (Beschluss vom 21. Juli 2022). Daher wird im vorliegenden Verfahren auf die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers dargestellte Anzahl abgestellt.

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: 28. Juli 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_de.pdf

Gemäß den Vorgaben der 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 Patientinnen und Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patientinnen und Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort der behandelnden Ärztin bzw. 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 einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden. Für die Infusion 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).

Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom vom Grad 3b wurden in der Studie ELARA nicht untersucht. Das follikuläre Lymphom vom Grad 3b wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) behandelt. Tisagenlecleucel weist eine separate Zulassung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie auf.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2022).

Tisagenlecleucel ist zwar in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechende qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers zu Grunde gelegt.

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

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um autologe T-Zellen, die ex vivo mit einem lentiviralen Vektor, der für einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, genetisch verändert wurden. Entsprechend kann die Konzentration der CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zwischen den einzelnen patientenspezifischen Chargen variieren. Ein oder mehrere Infusionsbeutel enthalten insgesamt $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 CAR-positive lebensfähige T-Zellen.

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:

Im Folgenden wird der Verbrauch an Infusionsbeuteln entsprechend den Angaben der Fachinformation dargestellt. Diese werden dem Patienten in Abhängigkeit der Zellzahl pro Infusionsbeutel im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Die Jahrestherapiekosten von Tisagenlecleucel sind unabhängig von der konkreten Anzahl der verbrauchten Infusionsbeutel.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel	0,6 bis 6 x 10 ⁸ CAR- positive lebens- fähige T- Zellen	0,6 bis 6 x 10 ⁸ CAR- positive lebens- fähige T- Zellen	1 oder mehrere Infusions- beutel	1	1 oder mehrere Infusions- beutel

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Abgabepreis des pU)	Mehrwert- steuer	Kosten
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisagenlecleucel				
	1 oder mehrere Infusions-beutel (0,6 bis 6 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T- Zellen)	265 000 €	0 €	265 000 €

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme

ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen 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.

Bei Tisagenlecleucel 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 nach § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

Vor der Gabe der CAR-T-Zellen wird laut Fachinformation von Tisagenlecleucel die Gabe einer lymphozytendepletierenden Chemotherapie empfohlen, sofern die Anzahl der weißen Blutzellen eine Woche vor der Infusion nicht unter ≤ 1.000 Zellen/ μl liegt. Hierfür soll bevorzugt ein Schema aus Fludarabin (täglich 25 mg/ m^2 intravenös über 3 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 250 mg/ m^2 intravenös über 3 Tage) verwendet werden. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m^2 (Berechnung nach Du Bois 1916)².

Zur Verminderung potenzieller akuter Infusionsreaktionen wird empfohlen, Patienten circa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Kymriah Paracetamol und Diphenhydramin oder ein anderes H1-Antihistaminikum zu geben. Die Fachinformation von Kymriah gibt keine konkreten Dosierungsempfehlungen, weshalb diese Kosten als nicht bezifferbar angegeben werden.

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

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{3,4}	Kosten pro Leistung	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patientin/Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel					
Lymphozytendepletion					
Fludarabin (25 mg/m ² = 47,5 mg i.v., 3-Tage Zyklus)	118,50 € 1 x 50 mg	111,64 € (1,77 €, 5,09 €)	111,64 €	3	334,92 €
Cyclophosphamid (250 mg/m ² = 475 mg i.v., 3-Tage Zyklus)	23,47 € 1 x 500 mg	20,16 € (1,77 €, 1,54 €)	20,16 €	3	60,48 €
Prämedikation					
Paracetamol	Nicht bezifferbar				
Diphenhydramin	Nicht bezifferbar				

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2022

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

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

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 Tisagenlecleucel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss 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 25. Mai 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. September 2022 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. September 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Oktober 2022 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 22. November 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. August 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. Oktober 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Oktober 2022 1. November 2022 15. November 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Dezember 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken