

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Betibeglogene autotemcel (β -Thalassämie)

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Betibeglogene autotemcel (Zynteglo®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise.....	3
2.1.3	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	11
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	11
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4	Therapiekosten	13
3.	Bürokratiekosten	16
4.	Verfahrensablauf	16

1. Rechtsgrundlage

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

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 50 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 gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). 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.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Betibeglogene autotemcel ist der 15. November 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 12. November 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Betibeglogene autotemcel zur Behandlung der β -Thalassämie 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. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Februar 2020 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 G19-19) 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 Betibeglogene autotemcel nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Betibeglogene autotemcel (Zynteglo®) gemäß Fachinformation

Zynteglo wird angewendet für die Behandlung von Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT), die keinen β^0/β^0 -Genotyp haben, und die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geeignet sind, für die aber kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1)

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Betibeglogene autotemcel wie folgt bewertet:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Ergebnisse der Studien HGB-204, HGB-205, HGB-207 und HGB-212, sowie ergänzend Ergebnisse der Studie LTF-303 vor.

Die vorgelegten Studien sind in 4 Studienabschnitte unterteilt: In Abschnitt 1 erfolgt das Screening, in Abschnitt 2 die Mobilisierung und Gewinnung der autologen CD34+-Stammzellen, sowie die Herstellung von Betibeglogene autotemcel, im Abschnitt 3 erfolgt die myeloablative Konditionierung und Infusion von Betibeglogene autotemcel, in Abschnitt 4 die Nachbeobachtung (Follow-up) für 24 Monate.

Die Studienbehandlung umfasst vor der eigentlichen Behandlung mit Betibeglogene autotemcel eine hämatopoetische Stammzell (HSZ)-Mobilisierung mit Filgrastim und Plerixafor und anschließender Apherese sowie eine vollständige myeloablative Konditionierung mit Busulfan. Danach erfolgte in Studie HGB-207 eine einmalige Infusion von Betibeglogene autotemcel in einer Dosierung von $\geq 5,0 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg. In den Studien HGB-205 und HGB-204 betrug die Zelldosis $\geq 3,0 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg. Die verabreichte intravenöse Einzeldosis lag in Studie HGB-205 zwischen $8,79 \times 10^6$ und $13,6 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg sowie in Studie HGB-204 zwischen $5,2 \times 10^6$ und $13,0 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg. Die Studienintervention entspricht den Vorgaben der Fachinformation, wonach das Produkt als einmalige intravenöse Infusion in einer Mindestdosis von $5,0 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg verabreicht werden sollte. Die Intervention (einschließlich Mobilisierung und Apherese sowie die Konditionierung) in der Studie HGB-212 entsprach der Intervention der Studie HGB-207.

In die Studien wurden nur Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie eingeschlossen, die eine Krankheitsgeschichte an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten von mindestens 100 ml/kg/Jahr innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss oder einer Anzahl von ≥ 8 Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten pro Jahr während der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss aufwiesen.

Studie HGB-204

Die Studie HGB-204 ist eine abgeschlossene offene, einarmige, Phase I/II Dosisfindungsstudie, in der Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (unabhängig des Genotyps) im Alter von 12 bis 35 Jahren untersucht wurden. Die Studie wurde im Zeitraum September 2013 und Februar 2018 in Thailand, Australien und den USA durchgeführt. Entsprechend der Zulassung werden für die Nutzenbewertung nur die 11 Patienten berücksichtigt, die keinen β^0/β^0 -Genotyp aufweisen. Davon wurde ein Patient aus der Studie ausgeschlossen, da die Mobilisierung und Gewinnung der autologen CD34+-Stammzellen nicht ausreichend erfolgen konnte, sodass 10 Patienten in Phase 3 mit Betibeglogene autotemcel infundiert wurden.

Studie HGB-205

Die Studie HGB-205 ist eine abgeschlossene offene, einarmige Phase I/II Dosisfindungsstudie in der 7 Patienten mit β -Hämoglobinopathien (schwerer Sichelzellanämie und transfusionsabhängige β -Thalassämie, unabhängig des Genotyps) im Alter von 5 bis 35 Jahren untersucht wurden. Die Studie wurde im Zeitraum Juni 2013 und Oktober 2017 in

Frankreich durchgeführt. Entsprechend der Zulassung werden für die Nutzenbewertung nur die 4 Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie berücksichtigt, die keinen β^0/β^0 -Genotyp aufweisen.

Studie HGB-207

Die Studie HGB-207 ist eine laufende offene, einarmige, Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Betibeglogene autotemcel bei Patienten ≤ 50 Jahre mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie, die keine β^0 oder IVS-I-110 Mutation auf beiden HBB-Allelen aufweisen. Die Studie wird seit August 2016 in 6 Ländern (Deutschland, Großbritannien, Italien, Frankreich, Thailand, USA) durchgeführt. Primärer Endpunkt ist die Transfusionsunabhängigkeit. Entsprechend der Zulassung werden für die Nutzenbewertung nur die 16 Patienten berücksichtigt, die zum Studienbeginn ein Alter von ≥ 12 Jahre aufwiesen. Davon brach eine Patientin die Studie nach der Mobilisierung und vor der Konditionierung aufgrund einer Schwangerschaft ab, sodass 15 Patienten in Phase 3 mit Betibeglogene autotemcel infundiert wurden.

Studie HGB-212

Die Studie HGB-212 ist eine laufende offene, einarmige Studie (Phase III), in die Patienten im Alter bis einschließlich 50 Jahre mit einer transfusionsabhängigen β -Thalassämie eingeschlossen wurden. Die Studie war zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es waren noch keine Studienergebnisse verfügbar. Patienten mit einer anderen Mutation als β^0 auf einem Allel wurden ausgeschlossen, mit Ausnahme der IVS-I-110 Mutationen. Patienten mit einem β^0/β^0 Genotyp entsprechen nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet. Da 4 Patienten, die mit Betibeglogene autotemcel infundiert wurden, eine IVS-I-110 Mutation auf einem HBB-Allel aufweisen und von der Zulassung von Betibeglogene autotemcel umfasst sind, werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit für diese Patienten in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Studie LTF-303

Bei der Studie LTF-303 handelt es sich um eine Langzeit-Sicherheits- und Wirksamkeitsnachbeobachtung für Patienten mit Hämoglobinopathien, welche die Nachbeobachtungsphase der Ursprungsstudien abgeschlossen haben. Es werden sowohl Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT) als auch mit Sichelzellerkrankheit (SCD) eingeschlossen. Eingeschlossene Patienten werden innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Verabreichung der Studienmedikation alle 6 Monate und 5 bis 15 Jahre nach Verabreichung der Studienmedikation jährlich nachbeobachtet.

Da es sich bei allen vorliegenden Studien zu Betibeglogene autotemcel um offene und nicht-randomisierte Studien handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen. Indirekte Vergleiche wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht vorgelegt.

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte basierte auf der Transplant-Population, welche alle Patienten umfasste, die eine Behandlung mit Betibeglogene autotemcel erhalten haben. Die Transplant-Population weicht von der ITT-Population ab, die alle Patienten umfasste, die eine Behandlung im Rahmen der Studie erhalten haben, beginnend bei der Mobilisierung (Studienabschnitt 2), Die Differenz zwischen den beiden zugrundeliegenden

Studienpopulationen umfasst 2 Patienten, jeweils ein Patient in Studie HGB-204 und HGB-207 (siehe Studienbeschreibung).

Für die Studie HGB-207 legte der pharmazeutische Unternehmer in seinem initialen Dossier die Auswertungen zum a priori geplanten Interimsdatenschnitt vom 12.06.2019 vor. Die Studie HGB-212 war zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend, so dass noch keine Studienergebnisse verfügbar waren bzw. erfüllten die eingeschlossenen Patienten für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit nicht den notwendigen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer zum Zwecke der Einbeziehung in die Nutzenbewertung die Ergebnisse eines aktuelleren Datenschnitts vom 2.12.2019 vor, der auf Anfrage der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA und der italienischen HTA-Behörde AIFA ausgewertet wurde. Der Datenschnitt wird in der Nutzenbewertung für beide Studien berücksichtigt. Daten zur Lebensqualität und Sicherheit liegen für diesen Datenschnitt nicht vor.

Mortalität

Todesfälle wurden als Sicherheitsereignisse erfasst. Während der Studien traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Transfusionsunabhängigkeit

Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit (TI) ist definiert als kontinuierlicher Zeitraum von mindestens 12 Monaten ohne den Erhalt von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und einem gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert von ≥ 9 g/dl zu jeder Zeit nach der Infusion mit Betibeglogene autotemcel.

Eine langfristige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da dadurch das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige Therapieziel der Vermeidung der Anämie erreicht werden kann.

Der transfusionsabhängigen β -Thalassämie liegt eine durch die deutlich reduzierte Produktion von funktionsfähigem β -Globin verursachten Anämie zugrunde, die häufige und lebenslange Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten erforderlich macht. Die erforderlichen Transfusionen können bei den Patienten darüber hinaus trotz einer Eiseneleminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen.

Weitere im Zusammenhang mit der Transfusionsunabhängigkeit (TI) stehende Endpunkte (z.B. die Zeit von der Infusion bis zum Erreichen der TI) werden im Beschluss nicht dargestellt, da sich aus den Daten keine Informationen ergeben, die über die Daten zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit hinausgehen. Ausgenommen hiervon ist die derzeit erfasste, mittlere Dauer der TI in den Studien, welche als Endpunkt „Beobachtungszeit mit TI“ ergänzend im Beschluss abgebildet wird.

Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit wurde in allen Studien erhoben. Eine Behandlung mit Betibeglogene autotemcel führte innerhalb der Studie HGB-204 bei 8 von 10 (80 %) Patienten und innerhalb der Studie HGB-205 bei 3 von 4 (75%) der Patienten zu einer Transfusionsunabhängigkeit. In der Studie HGB-207 konnte zum Zeitpunkt des aktuellen

Datenschnitts bei 13 von 15 (86,7 %) Patienten (davon 14 Patienten mit erforderlicher Nachbeobachtungszeit) eine Transfusionsunabhängigkeit festgestellt werden, in der Studie HGB-212 trifft dies auf 1 von 4 (25,0 %) Patienten zu, davon haben 2 die erforderliche Nachbeobachtungsdauer bereits erreicht. Für die Mehrheit (im Mittel ca. 80 %) der Patienten der Studien HGB-204, HGB-205 und HGB-207 konnte folglich nach einer Behandlung mit Betibeglogene autotemcel eine Transfusionsunabhängigkeit festgestellt werden. Die mediane Beobachtungsdauer beträgt 19 bis 56 Monate.

Für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit wurden weder direkte noch indirekte Vergleiche vorgelegt. Aufgrund des bekannten natürlichen Verlaufs der Erkrankung ist jedoch nicht davon auszugehen, dass Patienten, die unter einer transfusionsabhängigen β -Thalassämie leiden, im natürlichen Verlauf ihrer Erkrankung spontan klinisch relevant höhere Hämoglobinwerte erlangen und/oder unabhängig von regelmäßigen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten werden.

Aus den Daten zur Transfusionsunabhängigkeit lässt sich daher ein sehr deutlicher Vorteil von einer Behandlung mit Betibeglogene autotemcel gegenüber dem erwarteten natürlichen Krankheitsverlauf in Bezug auf das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige Therapieziel, der Vermeidung der Anämie, ableiten.

VAS des EQ-5D(-Y)

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde in der Studie HGB-207 über die VAS des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D-3L) erhoben. Die VAS des EQ-5D ist eine visuelle Analogskala von 0 bis 100, auf der die erwachsenen Studienteilnehmenden ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand. Bei Studienteilnehmenden im Alter von 12–17 Jahren wurde die VAS des Messinstruments EQ-5D-Y (Jugendversion) verwendet.

Daten zur VAS des EQ-5D(-Y) liegen ausschließlich für die Studie HGB-207 vor. Die Ergebnisse werden für die Nutzenbewertung berücksichtigt, sofern die Daten von mindestens 70 % der Studienteilnehmenden vorliegen. Die Rücklaufquoten für die VAS der EQ-5D (für Personen ≥ 18 Jahre) lagen zu den Monaten 6 und 12 bei über 70 %, für die VAS der EQ-5D-Y (für Personen ≥ 12 und ≤ 17 Jahre) lag die Rücklaufquote ausschließlich zu Monat 6 bei über 70 %. Im Beschluss ist jeweils der zuletzt erhobene Wert mit einer Rücklaufquote von über 70 % dargestellt.

Im Mittel hat sich der Wert der VAS des EQ-5D nach 12 Monaten im Vergleich zur Baseline um 7,29 (SD: 10,44) Punkte auf einen Mittelwert von 91,29 Punkte erhöht, bei dem EQ-5D(-Y) zeigt sich nach 6 Monaten eine Erhöhung des Wertes um 24,5 (SD:20,8) Punkte auf einen Mittelwert von 93,3 Punkten.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich aus den Ergebnissen des Endpunktes EQ-5D(-Y) keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie HGB-207 mithilfe des PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory), SF-36 (Short-Form-36) und FACT-BMT (Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant) erhoben.

PedsQL

Der PedsQL erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen und wurde in der Studie HGB-207 bei Studienteilnehmenden eingesetzt, die mindestens 12 Jahre alt waren. Der Fragebogen besteht aus vier multidimensionalen Skalen (physische, emotionale, soziale und schulische Funktion) und 3 Summenwerten (Gesamtscore, Summenwert zur physischen Gesundheit, Summenwert zur psychosozialen Gesundheit). Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion [nie] bis 4 = schlechteste Funktion [immer]); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert. Höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an.

Die Erhebung des PedsQL erfolgte in der Studie HGB-207 zu Baseline sowie nach 6, 12, 18 und 24 Monaten. Die Studie war zum Zeitpunkt der Erstellung der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Die Ergebnisse werden berücksichtigt, sofern die Daten von mindestens 70 % der Studienteilnehmenden vorliegen. Die Rücklaufquote für den PedsQL lag ausschließlich zu Monat 6 bei über 70 %. Im Beschluss ist jeweils der zuletzt erhobene Wert mit einer Rücklaufquote von über 70 % dargestellt.

Im Mittel hat sich der Wert des PedsQL – Gesamtscore nach 6 Monaten im Vergleich zur Baseline um 9,96 (SD: 24,30) Punkte auf einen Mittelwert von 80,98 Punkten erhöht.

SF-36

Der Fragebogen SF-36 beinhaltet 8 Dimensionen und zwei Summenscores („Körperlicher Summenscore“ (PCS) und „Mentaler Summenscore“ (MCS)). Die PCS schließt die Domänen-Skalen für körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. Die MCS umfasst die Domänen-Skalen für Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Es können Werte von 0 bis 100 angenommen werden, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt.

Die Erhebung des SF-36 erfolgte in der Studie HGB-207 zu Baseline sowie nach 6, 12, 18 und 24 Monaten. Die Studie war zum Zeitpunkt der Erstellung der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Die Ergebnisse werden berücksichtigt, sofern die Daten von mindestens 70 % der Studienteilnehmenden vorliegen. Die Rücklaufquote für den SF-36 lag ausschließlich zu den Monaten 6 und 12 bei über 70 %. Im Beschluss ist jeweils der zuletzt erhobene Wert mit einer Rücklaufquote von über 70 % dargestellt.

Im Mittel hat sich der Wert des SF-36 – PCS nach 12 Monaten im Vergleich zur Baseline um 2,72 (SD: 2,81) Punkte auf einen Mittelwert von 55,75 Punkten erhöht. Der Wert des SF-36-MCS hat sich nach 12 Monaten im Vergleich zu Baseline im Mittel um 1,61 (SD: 9,41) Punkte auf einen Mittelwert von 50,20 Punkte erhöht.

FACT-BMT

Der FACT-BMT ist ein aus 47 Items bestehendes Messinstrument, der fünf Dimensionen der Lebensqualität bei Personen nach einer Knochenmarktransplantation erfasst; er setzt sich aus dem generischen FACT-G und der 23 Items umfassenden BMT-Subskala zusammen.

Die BMT-Subskala beinhaltet 23 Items und eine Maximalpunktzahl von 40 Punkten, der FACT-BMT-Gesamtscore hat 148 Punkte. Die eingesetzte BMT-Subskala kann nicht als validiert angesehen werden und wird daher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die Darstellung der Ergebnisse wird auf den FACT-G-Score beschränkt, welcher die BMT-

Subskala nicht einbezogen. Der FACT-G wird auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr) durch Selbsteinschätzung der Patienten und auf eine Gesamtskala von 0 bis 108 transformiert, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand abbildet.

Die Erhebung des FACT-BMT erfolgte in der Studie HGB-207 zu Baseline sowie nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten. Die Studie war zum Zeitpunkt der Erstellung der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Die Ergebnisse werden berücksichtigt, sofern die Daten von mindestens 70 % der Studienteilnehmenden vorliegen. Die Rücklaufquote für den FACT-BMT lag ausschließlich zu den Monaten 6 und 12 bei über 70 %. Im Beschluss ist jeweils der zuletzt erhobene Wert mit einer Rücklaufquote von über 70 % dargestellt.

Im Mittel hat sich der Wert des FACT-G-Gesamtscore nach 12 Monaten im Vergleich zur Baseline um 4,62 (SD: 14,22) Punkte auf einen Mittelwert von 97,95 Punkten erhöht.

Die Veränderungen in der Endpunktkategorie Lebensqualität wurden deskriptiv beschrieben und es erfolgte keine Beurteilung der klinischen Relevanz. Ohne vergleichende Daten sind keine Aussagen über Veränderungen der Lebensqualität, gemessen mittels PedsQL, SF-36 und FACT-BMT, möglich.

Zusammenfassend lassen sich aus den Ergebnissen zu den Endpunkten der Lebensqualität daher keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Nebenwirkungen

In den vorgelegten Studien wurden keine Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen beobachtet.

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten bei fast allen Patienten in den Studien auf. Schwere UE des Grades ≥ 3 traten bei 93,8 % der Teilnehmenden in Studie HGB-207 sowie bei 100 % bzw. 91 % der Studienteilnehmenden der Studien HGB-205 bzw. HGB-204 auf. Es handelte sich hierbei vorrangig um UE der Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ sowie „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Hämatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen sind charakteristisch für die vor Verabreichung von Betibeglogene autotemcel durchgeführte myeloablative Therapie. Schwerwiegende UE (SUE) traten bei 56,3 % der Patienten der Studie HGB-207 und bei 75 % bzw. 54,5 % der Patienten der Studien HGB-205 und HGB-204 auf.

Eine abschließende Einschätzung des Nebenwirkungsprofils von Betibeglogene autotemcel ist aufgrund der begrenzten Daten zur Langzeitsicherheit und aufgrund fehlender vergleichender Daten nicht möglich. Aussagen zum langfristigen Nebenwirkungsprofil, insbesondere bezüglich eines möglicherweise auftretenden Risikos für eine Insertionsmutagenese, die potenziell zur Entwicklung einer Malignität führen kann, können ohne Langzeitdaten zum Sicherheitsprofil, welche u.a. in der Nachbeobachtungsstudie LTF-303 erhoben werden sollen, nicht getroffen werden.

Aus den Daten zu den Nebenwirkungen lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Betibeglogene autotemcel für die Behandlung von Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT), die keinen $\beta 0/\beta 0$ -Genotyp haben, wurden Daten der offenen, unkontrollierten, laufenden Phase-III-Studie HGB-207 und der offenen, unkontrollierten, abgeschlossenen Phase I/II Dosisfindungsstudien HGB-

205 und HGB-204, sowie Daten zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit der offenen, unkontrollierten, laufenden Phase III Studie HGB-212 und ergänzend Daten der laufenden Follow-up-Studie LTF-303 herangezogen. Aus den Studien ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, zur Lebensqualität, sowie zu Nebenwirkungen.

Außer zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit, lassen sich aufgrund fehlender vergleichender Daten für keinen in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkt Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Für die Transfusionsunabhängigkeit wird auf Endpunktebene ein sehr deutlicher Vorteil von einer Behandlung mit Betibeglogene autotemcel gegenüber dem erwarteten natürlichen Krankheitsverlauf in Bezug auf das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige Therapieziel, der Vermeidung der Anämie, abgeleitet.

Es kann jedoch keine Einschätzung vorgenommen werden, in welchem Ausmaß die bei einem Großteil der Patienten gezeigte Transfusionsunabhängigkeit zu einer Vermeidung von Komplikationen, die sich aus den bereits erfolgten regelmäßigen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten ergeben können, führt. Insbesondere bleibt unklar, inwieweit für Patienten mit erlangter Transfusionsunabhängigkeit weiterhin eine Eisenchelatherapie notwendig ist. Den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ist zu entnehmen, dass nur 13 von 32 Patienten (40,6%) der Studien HGB-204, HGB-205, HGB-207 und HGB-212 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 12.06.2019 eine Chelattherapie absetzen konnten (operationalisiert als Absetzen einer Chelattherapie für mindestens sechs Monate).

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

Aussagekraft der Nachweise

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der offenen, unkontrollierten Studien HGB-204, HGB-205 und HGB-207, sowie die Ergebnisse zum Endpunkt TI der Studie HGB-212 berücksichtigt.

Da es sich bei allen vorgelegten Studien um Studien ohne Kontrollarm handelt, wird von einem grundsätzlich hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Aufgrund der geringen Anzahl und der anhand umfassender Ein- und Ausschlusskriterien engen Auswahl der in die Studien eingeschlossenen Patienten verbleiben darüber hinaus Unsicherheiten bezüglich des Anteils an Patienten im Anwendungsgebiet, die nach Behandlung mit Betibeglogene autotemcel eine Transfusionsunabhängigkeit erlangen und bezüglich der Dauerhaftigkeit der Transfusionsunabhängigkeit. Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus den bisher fehlenden Daten zur Langzeitsicherheit einer Behandlung mit Betibeglogene autotemcel.

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

2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Betibeglogene autotemcel 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:

Die Behandlung mit Betibeglogene autotemcel stellt einen neuartigen Therapieansatz dar, dessen langfristige Effekte, insbesondere hinsichtlich des Sicherheitsprofils und einer dauerhaften Transfusionsunabhängigkeit der Patienten, derzeit nicht vollumfänglich beurteilt werden können. Mit der vorliegenden Befristung soll ermöglicht werden, weitergehende Evidenz zu langfristigen Effekten von Betibeglogene autotemcel für patientenrelevante Endpunkte in die Nutzenbewertung einbeziehen zu können.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung sollen die finalen Ergebnisse der Studien HGB-207 und HGB-212, sowie die 5 Jahres- follow-up Daten der Studie LTF-303 eingereicht werden.

In Anlehnung an die Auflagen der EMA sollten für die erneute Nutzenbewertung darüber hinaus Daten zur langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Betibeglogene autotemcel bei Patienten ab 12 Jahren mit TDT, die keinen β^0/β^0 Genotyp haben, auf der Grundlage einer Registerstudie eingereicht werden. In der Registerstudie sollten Daten aus dem Produktregister REG-501 mit Daten von Patienten aus einem etablierten europäischen Register verglichen werden, welche mit Transfusionen behandelt wurden.

Hierfür erachtet der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 15. Mai 2025 als angemessen.

Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für Betibeglogene autotemcel 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 Betibeglogene autotemcel einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Betibeglogene autotemcel aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 6 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 des neuen Arzneimittels Zyntego® mit dem Wirkstoff Betibeglogene autotemcel. Betibeglogene autotemcel wurde als Orphan-Drug unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen und ist indiziert für die „Behandlung von Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT), die keinen β^0/β^0 -Genotyp haben, und die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geeignet sind, für die aber kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht.“

Für die Nutzenbewertung von Betibeglogene autotemcel wurden Daten der offenen, unkontrollierten, laufenden Phase-III-Studie HGB-207 und der offenen, unkontrollierten,

abgeschlossenen Phase I/II Dosisfindungsstudien HGB-205 und HGB-204, sowie Daten zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit der offenen, unkontrollierten, laufenden Phase III Studie HGB-212 und ergänzend Daten der laufenden Follow-up-Studie LTF-303 herangezogen. Aus den Studien ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, zur Lebensqualität, sowie zu Nebenwirkungen.

Außer zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit, lassen sich aufgrund fehlender vergleichender Daten für keinen in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkt Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Für die Transfusionsunabhängigkeit wird auf Endpunktebene ein sehr deutlicher Vorteil von einer Behandlung mit Betibeglogene autotemcel gegenüber dem erwarteten natürlichen Krankheitsverlauf in Bezug auf das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige Therapieziel, der Vermeidung der Anämie, abgeleitet.

Unklar bleibt jedoch, in welchem Ausmaß die bei einem Großteil der Patienten gezeigte Transfusionsunabhängigkeit zu einer Vermeidung von Komplikationen, die sich aus den bereits erfolgten regelmäßigen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten ergeben können, führt und inwieweit für Patienten mit erlangter Transfusionsunabhängigkeit weiterhin eine Eisenchelatherapie notwendig ist.

Da es sich bei allen vorgelegten Studien um Studien ohne Kontrollarm handelt, wird von einem grundsätzlich hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen. Darüber hinaus verbleiben auf Basis der vorhandenen Daten nach Behandlung mit Betibeglogene autotemcel Unsicherheiten bezüglich des Anteils an Patienten im Anwendungsgebiet, die eine Transfusionsunabhängigkeit erlangen können, bezüglich der Dauerhaftigkeit der Transfusionsunabhängigkeit und bezüglich der Langzeitsicherheit.

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

Der Beschluss ist bis zum 15. Mai 2025 befristet.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zur Patientenzahl zugrunde. Die angegebene Patientenzahl ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet.

Da die β -Thalassämie bisher in Deutschland nicht systematisch erfasst wird, zieht der Unternehmer zunächst eine Routinedatenanalyse auf Basis der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) heran. Im nächsten Schritt berechnet der Unternehmer auf Basis von Publikationen den Anteil an Patienten mit β -Thalassämie, die keinen β^0/β^0 -Genotyp aufweisen und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht. In seiner Herleitung vernachlässigt der Unternehmer jedoch das Kriterium der Eignung für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation. Darüber hinaus ist der Anteil von 47 % an Patienten mit β -Thalassämie, die keinen β^0/β^0 -Genotyp aufweisen anhand der angegebenen Publikationen nicht nachvollziehbar. Es ist daher von einer Überschätzung der vom Unternehmer angegebenen Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation auszugehen.

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 Zynteglo® (Wirkstoff: Betibeglogene autotemcel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. April 2020):

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

Die Behandlung mit Zynteglo darf gemäß Zulassung nur in qualifizierten Behandlungseinrichtungen erfolgen und von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen und der Behandlung von Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie verfügen.

Gemäß deutscher Produktinformation muss der Zulassungsinhaber sicherstellen, dass über die routinemäßigen Maßnahmen der Risikominimierung hinaus ein System zur Verteilungskontrolle von Zynteglo besteht. Um die Rückverfolgung der Zellen des Patienten und des hergestellten Arzneimittels zwischen dem behandelnden Krankenhaus und der Produktionsstätte sicherzustellen, soll Zynteglo nur durch vom Zulassungsinhaber qualifizierte Behandlungseinrichtungen zur Verfügung gestellt werden. Die Auswahl von Behandlungseinrichtungen erfolgt gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit nationalen Gesundheitsbehörden.

Hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers behördlich genehmigtes Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal und ein Informationspaket inklusive eines Patientenausweises für Patienten zur Verfügung zu stellen.

Gemäß deutscher FI wird von den Patienten erwartet, dass sie sich in ein Register aufnehmen lassen und innerhalb des Registers an einer Langzeit-Nachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Zynteglo besser zu verstehen.

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

Die Regelungen nach § 35a Absatz 3b und § 136a Absatz 5 SGB V bleiben hiervon unberührt.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2020).

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Betibeglogene autotemcel	Einmalgabe	1	1	1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Betibeglogene autotemcel	5 – 20 × 10 ⁶ CD34+- Zellen/kg	5 – 20 × 10 ⁶ CD34+- Zellen/kg	1 Einzel-Infusionsbeutel	1	1 Einzel-Infusionsbeutel

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Betibeglogene autotemcel ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit 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 Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. 19 % Mehrwertsteuer zu Grunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)
Betibeglogene autotemcel	1 Einzel-Infusionsbeutel	1.874.250 €

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2020

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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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.

Bei Betibeglogene autotemcel handelt es sich um ein Zellprodukt, welches aus autologen CD34+-Stammzellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine HSZ-Mobilisierung und Leukapherese notwendig. Da die HSZ-Mobilisierung und Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

Vor der Behandlung mit Zynteglo ist laut Fachinformation eine vollständige myeloablative Konditionierung mit Busulfan durchzuführen. Für Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren betrug die geplante Busulfan-Dosis 3,2 mg/kg/Tag, verabreicht als tägliche 3-stündige i. v.-Infusion für 4 Tage mit einem empfohlenen AUC-Zielwert 0 – 24 h von 3800 – 4500 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$. Für Patienten im Alter von 12 – 17 Jahren betrug die geplante Busulfan-Dosis 0,8 mg/kg, verabreicht als 2-stündige i. v.-Infusion alle 6 Stunden für insgesamt 16 Dosen mit einem empfohlenen AUC-Zielwert 0 – 6 h von 950 – 1125 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht von Erwachsenen 77,0 kg und von 12-Jährigen 47,1 kg).²

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Anwendung	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
vollständige myelo-ablative Konditionierung mit Busulfan							
Busulfan 12-Jährige (0,8 mg/kg = 37,7 mg)	8 x 60 mg IFK	2.989,26 €	1,77 €	143,52 €	2.843,97 €	16 -	5.687,94 €
Busulfan Erwachsene	8 x 60 mg IFK	2.989,26 €	1,77 €	143,52 €	2.843,97 €	4	8.531,91 €

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Anwendungen	Kosten/Patient/Jahr
(3,2 mg/kg = 246,4 mg)							
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung							

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2020

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) 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 (Stand: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € 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.

3. Bürokratiekosten

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 12. November 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Betibeglogene autotemcel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 17. Februar 2020 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 3. März 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 24. März 2020 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 5. Mai 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Februar 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	17. März 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	31. März 2020 7. April 2020 21. April 2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	5. Mai 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	14. Mai 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken