



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 Tisagenlecleucel Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell- Leukämie)

Vom 17. September 2020

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 der Geltungsdauer des Beschlusses.....	9
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung	10
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	10
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
	2.4 Therapiekosten.....	12
3.	Bürokratiekosten	15
4.	Verfahrensablauf	15

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.

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 pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Tisagenlecleucel (Kymriah®) erstmalig am 14. September 2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 7. März 2019 wurde eine Befristung bis zum 15. März 2020 ausgesprochen. Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel (Kymriah®) am Tag des Fristablaufs erneut.

Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 16. März 2020 fristgerecht das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 5 VerfO).

Tisagenlecleucel zur Behandlung von: Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL) 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 1. Juli 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 G20-04) 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.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel (Kymriah®) gemäß Fachinformation

Kymriah wird angewendet zur Behandlung von: Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel Daten bzw. Studienunterlagen der Studien ELIANA, ENSIGN, PEDICAR, einer prospektiven Studie basierend auf dem CIBMTR-Register sowie der Studie CTL019B2001X mit dem Dossier eingereicht. Zu externen Kontrollen hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studie MT103-205 sowie zu einer Studie mit Clofarabin/Etoposid/Cyclophosphamid dargelegt.

Übereinstimmend mit der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers werden die Studien PEDICAR und CTL019B2001X nicht als relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Dies fußt für die Studie PEDICAR darauf, dass Unterschiede zwischen der Studien- und Zulassungspopulation sowie die Dosis und die Anzahl der Infusionen von den Vorgaben der Fachinformationen abweichen. Für die Studie CTL019B2001X liegen keine Ergebnisdarstellungen vor. Abweichend gegenüber der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers werden darüber hinaus die prospektive Studie basierend auf dem CIBMTR-Register sowie die Studie zu Clofarabin/Etoposid/Cyclophosphamid (CEC) als nicht relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Für die prospektive Studie basierend auf dem CIBMTR-Register hat der pharmazeutische Unternehmer bezugnehmend auf die Kritik aus der Nutzenbewertung innerhalb des Stellungnahmeverfahrens weitere Daten eingereicht. Der Beobachtungszeitraum in dem CIBMTR-Register ist mit einer medianen Beobachtungsdauer von bis zu 9,84 Monaten kurz, sodass diese Daten weiterhin als nicht relevant für die Nutzenbewertung erachtet werden. Die Nichtrelevanz der Studie zu Clofarabin/Etoposid/Cyclophosphamid basiert darauf, dass die Studienpopulation teils außerhalb des Anwendungsgebietes zu Tisagenlecleucel liegt und keine ausreichenden Informationen zu Patientencharakteristika vorliegen.

Studie ELIANA

Bei der Studie ELIANA handelt es sich um eine pivotale Zulassungsstudie. Die Studie ELIANA ist eine einarmige, multizentrische und unkontrollierte Phase II-Studie, welche an 23 Studienzentren weltweit durchgeführt wird. Die Studie ist derzeit noch laufend. Der pharmazeutische Unternehmer hat den Befristungsaufgaben des Erstbeschlusses folgend die Ergebnisse eines Datenschnittes zum 1. Juli 2019 dargestellt.

Ein Studieneinschluss fand nach einer Screening Phase statt, innerhalb welcher die Leukapherese bereits durchgeführt wurde. Darauf folgte eine mehrwöchige Prä-Infusionsphase, innerhalb welcher die Patienten zunächst eine oder mehrere Brückenchemotherapien erhalten konnten. 2 bis 14 Tage vor der geplanten Tisagenlecleucel-Infusion musste dann die lymphozytendepletierende Chemotherapie abgeschlossen sein. 93,8 % der Patienten aus der ITT-Population hatten eine Chemotherapie zur Überbrückung und/oder Lymphozytendepletion erhalten.

Zwischen der Screeningphase, innerhalb welcher die Leukapherese stattfand, und der Infusion von Tisagenlecleucel lagen in der Studie ELIANA im Median 2,6 Monate und in der Studie ENSIGN im Median 1,8 Monate. Demgemäß sind diese Zeiträume größer als jener, welcher laut Auskunft der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren in der klinischen Praxis vorliegt.

97 Patienten sind in die Studie ELIANA eingeschlossen worden (ITT-Population). Im Median waren die Patienten 11 Jahre alt. Der überwiegende Anteil der Patienten wies einen Karnofsky/Lansky-Performance-Status von 100 oder 90 sowie einen ZNS-Status von 1 auf. 40,2 % der Patienten hatten bislang keine vorherige Stammzelltransplantation erhalten. Im Median wiesen die Patienten 3 vorherige Therapielinien auf.

79 der 97 eingeschlossenen Patienten haben eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten (FAS-Population). Von den 18 Patienten, welche nicht die Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben, sind 7 verstorben, bei 8 weiteren traten Herstellungsprobleme auf und bei 3 Patienten lagen unerwünschte Ereignisse vor der Infusion vor. Die Infusion des letzten Patienten fand am 28. November 2017 statt.

Alle Patienten, welche die Tisagenlecleucel-Infusion erhalten hatten, sind in die primäre Nachbeobachtungsphase übergegangen. Zum Datenschnitt vom 1. Juli 2019 waren 24,7 % der ITT-Population weiterhin in der primären Nachbeobachtungsphase. Gründe für den Abbruch der primären Nachbeobachtungsphase waren mangelnde Wirksamkeit (33 %) und der Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (15,5 %). Im Falle eines vorzeitigen Abbruchs der primären Nachbeobachtungsphase sind die Patienten in einer sekundäre Nachbeobachtungsphase mit längeren Untersuchungsintervallen übergegangen. Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnittes waren 35,1 % der ITT-Population in diese Phase eingetreten, 17,5 % der Patienten hatten die sekundäre Nachbeobachtung abgebrochen. Hauptgrund hierfür war der Eintritt eines Todesereignisses. 14,4 % der Patienten waren in die Nachbeobachtung bzgl. des Gesamtüberlebens übergegangen und 3,1 % in die Langzeitnachbeobachtung, welche einem separaten Studienprotokoll folgt.

51,9 % der ITT-Population erhielten nach der Tisagenlecleucel-Infusion weitere antineoplastische Therapien. Es liegen keine auswertbaren Daten zu dem Anteil an Patienten vor, welcher im Anschluss eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hat.

Studie ENSIGN

Bei der Studie ENSIGN handelt es sich um eine einarmige, multizentrische und unkontrollierte Phase II Studie, welche ursprünglich als supportive Studie im Rahmen des Zulassungsprozesses mit eingereicht wurde.

Gemäß Befristungsaufgaben sollte der pharmazeutische Unternehmer auch für die Studie ENSIGN einen Datenschnitt zum 1. Juli 2019 durchführen und einen separaten Bericht über die Studienergebnisse mit allen verfügbaren Daten zu ITT- und FAS-Population einreichen.

Da die Studie bereits vor dem 1. Juli 2019 abgeschlossen war, hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des finalen Datenschnittes vom 24. Mai 2019 dargelegt.

Analog zur ENSIGN-Studie fand der Studieneinschluss nach einer Screening Phase statt, innerhalb welcher die Leukapherese bereits durchgeführt wurde. Darauf folgte ebenfalls eine mehrwöchige Prä-Infusionsphase, innerhalb welcher die Patienten zunächst eine oder mehrere Brückenchemotherapien erhalten konnten. 2 bis 14 Tage vor der geplanten Tisagenlecleucel-Infusion musste dann die lymphozytendepletierende Chemotherapie abgeschlossen sein. 97,3 % der Patienten aus der ITT-Population hatten eine Chemotherapie zur Überbrückung und/oder Lymphozytendepletion erhalten.

In die Studie ENSIGN sind 75 Patienten eingeschlossen worden. Die Patienten waren im Median 13,0 Jahre alt. Auch in dieser Studie wies der überwiegende Anteil an Patienten einen Karnofsky/Lansky-Performance-Status von 100 oder 90 sowie einen ZNS-Status von 1 auf. 57,3 % der Patienten hatten bislang keine Stammzelltransplantation erhalten. Im Median wiesen sie 3 vorherige Therapielinien auf.

Von den 75 eingeschlossenen Patienten konnten 64 (85,3 %) der Tisagenlecleucel-Infusion zugeführt werden. Bei den verbleibenden 11 Patienten kam es vorher zum Eintritt eines Todesereignisses oder es erfolgte keine Produktfreigabe. Die Infusion des letzten Patienten fand am 5. Dezember 2017 statt.

85,3 % der Patienten haben eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten und waren somit in die primäre Nachbeobachtung eingetreten. 22,7 % der Patienten waren in die sekundäre Nachbeobachtung, 26,7 % in die Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben und 41,3 % in die Langzeitbeobachtung übergegangen. Überwiegender Grund für den Abbruch der primären Nachbeobachtung war auch in dieser Studie eine mangelnde Wirksamkeit sowie für den Abbruch der sekundären Beobachtung der Eintritt eines Todesereignisses.

46,9 % der Patienten erhielten im Anschluss an die Tisagenlecleucel-Infusion eine andere antineoplastische Therapie. Auch in dieser Studie liegen keine auswertbaren Daten zu dem Anteil an Patienten vor, welcher im Anschluss eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hat.

Historische Vergleiche

Der pharmazeutische Unternehmer legt indirekte Vergleiche gegenüber historischen Populationen aus zwei verschiedenen Studien vor. Es handelt sich zum einen um die Studie MT103-205 und zu anderem um eine Studie zu Clofarabin/Etoposid/Cyclophosphamid (Hijiya et al. 2011). In Bezug auf die Studie zu Hijiya 2011 lässt sich feststellen, dass die Studienpopulation teils außerhalb des Anwendungsgebietes liegt, die Population hinsichtlich einer vorherigen Stammzelltransplantation eingeschränkt ist, sowie relevante Charakteristika der Studienpopulation nicht verfügbar sind. Demgemäß wird diese Studie nicht als relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Die Studie MT103-205 wird hingegen als relevant bzw. mögliche Kontrolle für die Nutzenbewertung eingeschätzt. Diesbezüglich greift der pharmazeutische Unternehmer auf die Publikationen Gore et al. 2018 und Von Stackelberg et al. 2016 sowie die Nutzenbewertung zu Blinatumomab (Beschluss vom 15. Mai 2019) zurück.

Bei der Studie MT103-205 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, unkontrollierte Phase I/II-Studie. Eingeschlossen wurden Patienten < 18 Jahre mit refraktärer/rezidivierender B-Vorläuferzell-ALL, welche ein zweites oder späteres Knochenmarksrezidiv, jegliches Knochenmarksrezidiv nach einer allogenen Stammzelltransplantation hatten oder refraktär auf andere Behandlungen waren.

In seinem Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer zwei unterschiedliche Analysestrategien zum Zwecke eines indirekten Vergleichs dar. Anhand der Ergebnisse der Publikationen Von Stackelberg et al. 2016 und der Nutzenbewertung zu Blinatumomab wurde ein matched-adjusted indirect comparison (MAIC) vollzogen. Weiterhin wurde ein indirekter Vergleich basierend auf individuellen Patientendaten basierend auf den Angaben der Publikation Gore et al. durchgeführt.

Zwischen den Populationen der Studien ENSIGN und ELIANA auf der einen Seite sowie der Studie MT103-205 auf der anderen Seite bestehen den Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers zufolge Unterschiede hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, der geographischen Region, des Refraktärstatus bzw. Refraktärität gegenüber der letzten vorangegangenen Therapie, der Anzahl der Rezidive, der Remissionsdauer nach erstem Ansprechen, dem Anteil an Patienten mit Blasten ≥ 50 %, dem Anteil an Patienten mit vorangegangener Stammzelltherapie und dem Anteil an Patienten mit extramedullärer Erkrankung. Eine Adjustierung wird als notwendig angesehen.

Innerhalb des MAIC erfolgte eine Adjustierung nur für die Anzahl der Rezidive und die Durchführung einer vorherigen SZT. Dem pharmazeutischen Unternehmer zufolge war eine umfassende Adjustierung aufgrund des limitierten Stichprobenumfangs nicht möglich.

Aufgrund dieser fehlenden Anpassung und aufgrund dessen, dass ein MAIC ohne Brückenkompator nicht zu ergebnissicheren Aussagen führt, sind die Ergebnisse des MAIC nicht zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet.

Für den indirekten Vergleich wurde auf Basis der individuellen Daten der Publikation Gore et al. eine Ereigniszeitanalyse unter Berücksichtigung der verfügbaren Confounder durchgeführt. Da in der Studie Gore et al. jedoch nur für eine begrenzte Anzahl an Confoundern und prognostischen Faktoren Informationen zur Verfügung standen, konnte keine umfängliche Adjustierung vollzogen werden. So wurde keine Adjustierung für die Remissionsdauer nach dem ersten Ansprechen, den Anteil der Patienten mit Blasten ≥ 50 % und den Anteil der Patienten mit extramedullärer Erkrankung vorgenommen. Unterschiede bestanden weiterhin in Bezug auf das Alter sowie den Einschluss von Patienten mit Ph+-ALL. Diese Kritikpunkte wurden innerhalb des Stellungnahmeverfahrens in Teilen aufgegriffen. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Vergleich durch weitere nicht erhobene bzw. unbekanntes Confounder verzerrt ist.

Unter Berücksichtigung der Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung liegt der im Dossier dargestellte vergleichende Effektschätzer nicht in einer Größenordnung, um daraus hinreichend sicher einen Effekt ableiten zu können. Die Daten sind somit nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können.

Mortalität

Gesamtüberleben

Bezogen auf die ITT-Population waren in der ELIANA-Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 1. Juli 2019 45,6 % der Patienten und in der ENSIGN-Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 24. Mai 2019 48 % der Patienten verstorben. In der Studie ELIANA war zu diesem Datenschnitt (mediane Beobachtungsdauer von 24,9 Monaten) das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht. In der Studie ENSIGN betrug zu diesem Zeitpunkt (mediane Beobachtungszeit von 13,6 Monaten) das mediane Gesamtüberleben 25,9 Monate.

Der Kaplan-Meier-Schätzer (KM-Schätzer) in der Studie ELIANA ändert sich zwischen Studienmonat 18 und Studienmonat 24 nur geringfügig.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

Morbidität

Ansprechen (CR(CRi))

Das Ansprechen wurde in den Studien ELIANA und ENSIGN anhand festgelegter Kriterien operationalisiert, welche sich an den Kriterien von Cheson et al. 2003 sowie der NCCN-Leitlinie (Version 1.2013) orientieren. Die Bewertung erfolgte durch ein unabhängiges Reviewkomitee. Ein Ansprechen wurde erst als solches gewertet, wenn dieses über mindestens 28 Tage angehalten hat. Das Ansprechen stellt in beiden Studien den primären Endpunkt dar, wobei diesbezüglich in der Studie ELIANA ein Zeitraum von 3 Monaten und in der Studie ENSIGN ein Zeitraum von 6 Monaten definiert war.

Nach 6 Monaten zeigten in der Studie ENSIGN 60 % der ITT-Population ein Ansprechen, in der Studie ELIANA waren dies 68 %.

Rezidivfreies Überleben (RFS)

Das rezidivfreie Überleben war in beiden Studien definiert als Zeit ab Erreichen einer Remission/eines Ansprechens bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod jeglicher Ursache.

Bewertet wurde das Auftreten eines Rezidivs durch ein unabhängiges Reviewkomitee basierend auf festgelegten Kriterien.

Zu den vorliegenden Datenschnitten sind in der Studie ELIANA bei 36,4 % der Patienten und in der Studie ENSIGN bei 28,9 % der Patienten, welche ein Ansprechen aufwiesen, Ereignisse, die als Rezidiv gewertet wurden, aufgetreten.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie ELIANA mittels visueller Analogskala des EQ-5D VAS erhoben.

Die Erhebung erfolgte nur bei Patienten, welche mindestens 8 Jahre alt waren. Auch bei ausschließlicher Betrachtung dieser Patientengruppe betrug die Rücklaufquote der Fragebögen nur zum Zeitpunkt des Screenings über 70 %. Die Daten werden somit nicht als verwertbar eingestuft.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie ELIANA mittels PedsQL-Fragebogen erhoben. Der Fragebogen ist aus vier multidimensionalen Skalen (physische Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion) und drei Summenwerten (Gesamtscore, Summenwert zur physischen Gesundheit; Summenwert zur psychosozialen Gesundheit) zusammengesetzt.

Die Erhebung erfolgte nur bei Patienten, welche mindestens 8 Jahre alt waren. Auch bei ausschließlicher Betrachtung dieser Patientengruppe war die Rücklaufquote der Fragebögen während des gesamten Studienverlaufs stets unter 70 %. Die Daten werden somit nicht als verwertbar eingestuft.

Nebenwirkungen

Eine vollständige Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte ab Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bis zum Studienmonat 12 der primären Nachbeobachtungsphase. Sowohl nach Studienmonat 12 als auch bei Übergang in die sekundäre Nachbeobachtungsphase erfolgte die Erhebung von unerwünschten Ereignissen nur noch selektiv. Der Nachbeobachtungszeitraum der ersten 12 Monate war in die Phasen „Chemotherapie zur Lymphozytendepletion“, „Infusion bis Studienwoche 8“ und „Studienwoche 9 bis Studienmonat 12“ unterteilt.

Innerhalb der ersten auf die Infusion folgenden Wochen trat bei 83,5 % der Patienten der ELIANA-Studie und 84,4 % der Patienten der ENSIGN-Studie ein unerwünschtes Ereignis der CTCAE-Grade 3/4 auf. In der darauffolgenden Zeit bis Studienmonat 12 traten in beiden Studien noch bei knapp 50 % der Patienten ein solches Ereignis auf. Schwerwiegende UEs traten in den Studien bei 68,4 % bzw. 71,9 % der Patienten im Zeitraum ab Infusion bis einschließlich Studienwoche 8 auf. Im Zeitraum von Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 wiesen 31,1 % bzw. 37,5 % der Patienten ein schwerwiegendes UE auf.

Das UE von besonderem Interesse „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ erlitten in der Studie ELIANA 77,2 % der Patienten und in der Studie ENSIGN 78,1 % der Patienten.

Gesamtbewertung / Fazit

Aus der pivotalen Zulassungsstudie ELIANA sowie der supportiven Studie ENSIGN liegen Daten zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Weiterhin liegen Daten zur Lebensqualität vor. Diese weisen jedoch sehr geringe Rücklaufquoten auf.

Vor dem Hintergrund dessen, dass methodische Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung in den indirekten Vergleichen bestehen und der Effektschätzer nicht in einer Größenordnung liegt, bei dem man unter Berücksichtigung der Unsicherheiten einen tatsächlichen Effekt ableiten kann, können die vorliegenden Ergebnisse nicht zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

Zusammenfassend werden die vorliegenden Ergebnisse in der Gesamtschau in ihrem Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Bei den Studien ELIANA und ENSIGN handelt es sich um einarmige unkontrollierte Studien, sodass von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen ist. Es liegt kein adäquater Vergleich vor.

Darüber hinaus ergeben sich Unsicherheiten bezüglich dem großen Anteil an Zensierungen u.a. durch lost to follow-up und der teils kurzen medianen Beobachtungszeit in Bezug auf das Gesamtüberleben, sowie hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse aufgrund einer selektiven Erhebung.

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 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:

Die Behandlung mit Tisagenlecleucel stellt einen neuartigen Therapieansatz dar, dessen langfristige Effekte, insbesondere hinsichtlich einer potentiellen Heilung der Patienten, derzeit nicht vollumfänglich beurteilt werden können. Mit der vorliegenden Befristung soll ermöglicht werden, weitergehende Evidenz zu langfristigen Effekten von Tisagenlecleucel für patientenrelevante Endpunkte, welche die Fragestellung einer potentiellen Heilung der Patienten möglicherweise beantworten könnten, in die Nutzenbewertung einbeziehen zu können.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung sollen die finalen Ergebnisse der Studie ELIANA nach 5 Jahren eingereicht werden.

Hinsichtlich eines indirekten Vergleiches sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit auch unter Berücksichtigung einer sich gegebenenfalls zwischenzeitlich weiterentwickelten Daten- und Informationslage ein indirekter Vergleich gegenüber den 5-Jahres-Daten der Studien ENSIGN und ELIANA herangezogen werden kann.

Darüber hinaus sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit für die erneute Nutzenbewertung eine über die Zulassungsbegründende Studie hinausgehende prospektive, vergleichende Evidenz vorliegt oder generiert werden kann, z.B. auch aus Beobachtungsstudien, die zu einem relevanten weitergehenden Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung beitragen und beispielsweise Informationen zu verabreichten Folgetherapien nach Anwendung von Tisagenlecleucel liefern könnte.

Hierfür erachtet der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. September 2023 als angemessen.

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

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel 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 erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Tisagenlecleucel aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 7. März 2019.

Kymriah® wurde als Orphan Drug zugelassen.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Kymriah wird angewendet zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL)“.

Der pharmazeutische Unternehmer legt den Befristungsaufgaben entsprechend neue Datenschnitte der Studien ELIANA und ENSIGN sowie Daten weiterer Studien zu Tisagenlecleucel und externen historischen Kontrollen vor.

Für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden die pivotalen Zulassungstudien ELIANA und ENSIGN. In Bezug auf die historischen Kontrollen wird die Studie MT103-205 zu Blinatumomab als relevant erachtet.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt einen matched-adjusted indirect comparison (MAIC) sowie einen indirekten Vergleich basierend auf individuellen Patientendaten zwischen den Studien ELIANA und ENSIGN sowie der externen Kontrolle MT103-205 dar.

Da Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung vorliegen und der Effektschätzer nicht in einer Größenordnung liegt, bei dem man unter Berücksichtigung der Unsicherheiten einen tatsächlichen Effekt ableiten kann, kann auf Basis der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.

In der Gesamtschau wird für Tisagenlecleucel zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Der Beschluss ist bis zum 1. September 2023 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).

Das rechnerische Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im vorliegenden Dossier stimmt weitestgehend mit dem Vorgehen, welches im Dossier zum Erstbeschluss dargestellt worden ist, überein, ein Unterschied besteht jedoch dahingehend, dass im vorliegenden Dossier die Inzidenz der lymphatischen Leukämie anstelle der akuten lymphatischen Leukämie als Berechnungsgrundlage herangezogen wird. Es wird für sachgerechter erachtet, die Zahlen heranzuziehen, deren Berechnungsgrundlage auf der Inzidenz der akuten lymphatischen Leukämie fußt. Demgemäß werden dem Beschluss die Patientenzahlen aus dem Erstbeschluss vom 7. März 2019 zugrunde gelegt.

Diesbezüglich ist festzustellen, dass der vom pharmazeutische Unternehmer herangezogene Anteilswert von 76 % für die Fälle einer ALL der B-Zelllinie mit Unsicherheiten behaftet ist, da in der zugrundeliegenden Quelle des Kompetenznetzes Leukämie keine Informationen zur

Ermittlung des Wertes vorhanden sind. Zudem ist unklar auf welche Altersgruppe sich der Wert bezieht.

Bei der Ermittlung des Vorliegens eines Rezidivs oder einer Refraktärität zieht der pharmazeutische Unternehmer Anteilswerte heran, welche sich zu einem großen Teil nicht auf die B-Zell-ALL, sondern deren Subtypen wie die Vorläufer-B-Zell-ALL oder andere Formen der ALL beziehen. Zudem sind die herangezogenen Daten in ihrer Aktualität eingeschränkt und beziehen sich teilweise nicht auf Deutschland, wodurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext unsicher ist. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt für die Bestimmung der Refraktärität an, dass alle Patienten, die nach der Erstlinientherapie keine Remission aufweisen, refraktär sind. Hierbei berücksichtigt er jedoch nicht potentiell auftretende Sterbefälle vor dem Beginn einer neuen Intervention. Bei der Bestimmung der Obergrenze der rezidierten Patienten zählt der pharmazeutische Unternehmer auch den Anteil refraktärer Patienten aus den verwendeten Quellen mit rein. Insgesamt ist daher die Bestimmung des Vorliegens eines Rezidivs oder Refraktärität mit Unsicherheiten behaftet. Zudem stellen die ermittelten Werte tendenziell eine Unterschätzung dar, da der pharmazeutische Unternehmer nur Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL nach der Erst- bzw. Zweitlinientherapie, aber nicht nach späteren Therapielinien berücksichtigt. Zusätzlich besteht eine potenzielle Unterschätzung durch die eingeschränkte Beobachtungsdauer in den Studien, aus denen die Anteile zu Patientinnen und Patienten mit Rezidiv entnommen wurden. Es ist nicht auszuschließen, dass bei längerer Beobachtung zu erkennen ist, dass mehr Patienten ein Rezidiv entwickeln.

In der Gesamtbetrachtung sind die ermittelten Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet und stellen tendenziell eine Unterschätzung dar.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation und des im Rahmen der Zulassung vereinbarten Risk Management Plans (RMP) sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation sowie die im Rahmen der Zulassung vereinbarten Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Kymriah® (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. August 2020):

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches 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 Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Tisagenlecleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Der Beschluss vom 17. September 2020 über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien regelt das Nähere.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2020). 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-positiv lebensfähige T-Zellen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/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.

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. Für die Berechnung der benötigten Zellmenge für Patienten bis zu 50 kg wurde entsprechend als untere Spanne ein durchschnittliches Körpergewicht für Kinder unter einem Jahr von 7,6 kg angenommen².

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel					
	<u>Körpergewicht bis zu 50 kg</u> 0,2 bis 5 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/ kg	<u>Körpergewicht bis zu 50 kg</u> 1,52 x 10 ⁶ bis 2,5 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	1 oder mehrere Infusionsbeutel	1	1 oder mehrere Infusionsbeutel
	<u>Körpergewicht über 50 kg</u> 0,1 bis 2,5 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	<u>Körpergewicht über 50 kg</u> 0,1 bis 2,5 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	1 oder mehrere Infusionsbeutel	1	1 oder mehrere Infusionsbeutel

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Abgabepreis des pU)	Mehrwertsteuer	Kosten
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisagenlecleucel	1 oder mehrere Infusionsbeutel (1,2 x 10 ⁶ bis 6 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen)	275.000 €	0 €	275.000 €

Stand Lauer-Taxe: 1. September 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 Fachinformation regelhaft Kosten 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 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/ μ l liegt. Hierfür soll bevorzugt ein Schema aus Fludarabin (täglich 30 mg/m² intravenös über 4 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 500 mg/m² intravenös über 2 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. Hierdurch ermittelt sich eine Spanne basierend auf der durchschnittlichen Körperoberfläche von Kinder unter 1 Jahr von 0,36 m² (durchschnittliche Körpergröße: 0,67 m, durchschnittliches Körpergewicht: 7,6 kg) und der durchschnittlichen Körperoberfläche junger, erwachsener Patienten mit 25 Jahren von 1,90 m² (durchschnittliche Körpergröße: 1,75 m, durchschnittliches Körpergewicht: 74,7 kg; Berechnung nach Du Bois 1916).²

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{3,4}	Kosten pro Leistung	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel					
Lymphozytendepletion					
Fludarabin (30 mg/m ² , i.v.)	115,28 € 1 x 50 mg	108,42 € (1,77 €, 5,09 €)	108,42 € – 216,84 €	4	433,68 € – 867,36 €
Cyclophosphamid (500 mg/m ² , i.v.)	22,28 € 1 x 500 mg	19,01 € (1,77 €, 1,50 €)	19,01 € – 26,26 €	2	38,02 € – 52,52 €
	29,07 € 1 x 1000 mg	26,26 € (1,77 €, 1,04 €)			

Stand Lauer-Taxe: 1. September 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

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

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 16. März 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Juli 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 22. Juli 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 10. August 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 8. September 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. September 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA

AG § 35a	4. August 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. August 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. August 2020 1. September 2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. September 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken